

Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный
медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский
институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Селифанова Елена Ивановна

**Клинико-морфофункциональная оценка поражения слюнных
желез и стоматологический статус у пациентов с болезнью и
синдромом Шегрена на фоне патогенетического лечения**

3.1.7. Стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
академик РАН, д.м.н., профессор
Леонтьев Валерий Константинович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Участие слюнных желез в системе гомеостатической регуляции.....	15
1.2. Состав и свойства слюны.....	15
1.3. Гипофункция слюнных желез и их роль в патогенезе поражения органов и тканей полости рта при системной патологии.....	21
1.4. Общие и дифференциально - диагностические принципы диагностики болезни и синдрома Шегрена.....	23
1.4.1. Применение частных и специальных методов обследования слюнных желёз. Историческая справка.....	26
1.5. Исследование биоптатов малых слюнных желёз при БШ и СШ.....	34
1.6. Лекарственные препараты, используемые при лечении БШ и СШ.....	44
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.1. Общая характеристика больных.....	47
2.2. Общие методы стоматологического обследования.....	49
2.3. Специальные методы обследования пациентов.....	51
2.3.1. Сиалометрия.....	51
2.3.2. Сиалография.....	53
2.3.3. Морфологические методы исследования.....	54
2.3.4. Метод цитологического исследования.....	56
2.3.5. Иммунологические методы исследования слюны.....	57
2.3.6. Культуральный метод.....	59
2.3.7. Метод полимеразной цепной реакции.....	60
2.3.8. Клиническое биохимическое исследование. Ионоселективный анализ	62
2.3.9. Статистическая обработка результатов исследования.....	63
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	66
3.1. Комплексное клинико-лабораторное обследование пациентов с болезнью Шегрена (БШ) и синдромом Шегрена (СШ) на фоне проводимого патогенетического лечения....	66
3.2. Клинические проявления заболевания слюнных желез и органов полости рта при болезни и синдроме Шегрена (БШ и СШ).....	68
3.2.1. Состояние слюнных желёз и органов полости рта у пациентов с болезнью Шегрена.....	68
3.2.2. Состояние слюнных желёз и органов полости рта у пациентов имеющих ревматоидный артрит в сочетании с синдромом Шегрена (СШ +РА).....	79
3.2.3. Состояние слюнных желёз и органов полости рта у пациентов с синдромом Шегрена в сочетании с системной красной волчанкой (СШ+СКВ).....	89

3.2.4. Состояние слюнных желёз и органов полости рта у пациентов с синдромом Шегрена в сочетании с системной склеродермией (СШ+ССД).....	99
3.3. Сравнительная характеристика поражения слюнных желёз и органов полости рта у больных с болезнью и синдромом Шегрена с иммуновоспалительными заболеваниями (БШ и СШ)	111
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ.....	127
4.1. Характеристика микробного пейзажа ротовой полости у больных с БШ и СШ.....	127
4.2. Характеристика микрофлоры паротидной слюны у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена.....	130
4.3. Данные полимеразной цепной реакции десневой жидкости у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена в сочетании с ревматическим заболеванием (БШ и СШ).....	133
4.4. Биохимические показатели паротидной слюны у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена (БШ и СШ).....	138
4.5. Данные цитологического исследования паротидного секрета у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена (БШ и СШ).....	147
4.6. Иммунофенотипирование клеточного состава паротидного секрета у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена(БШ и СШ).....	150
4.7. Содержание аутоантител anti-Ro/SSA, anti-La/SSB и РФ в паротидной слюне у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена (БШ и СШ).....	154
4.8. Сравнительная характеристика показателей иммунологической активности паротидной слюны у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена (БШ и СШ).....	155
4.9. Морфологические изменения малой слюнной железы у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена (БШ и СШ). Динамическое наблюдение.....	159
Глава 5. ПРИНЦИПЫ ОКАЗАНИЯ АМБУЛАТОРНОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С БОЛЕЗНЬЮ И СИНДРОМОМ ШЕГРЕНА.....	170
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	182
ВЫВОДЫ.....	197
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	200
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	202
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	203
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное).....	228
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (обязательное).....	229
ПРИЛОЖЕНИЕ В (обязательное).....	230

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

На долю заболевания слюнных желез приходится, по данным разных авторов от 3,0 до 24% всей стоматологической патологии [Ромачева И.Ф., 1973; Солнцев А.М., Афанасьев В.В. и соавт., 2012, 2019]. Несмотря на значительное количество имеющихся методов исследования слюнных желез и определенные успехи, достигнутые в последнее время, диагностика различных форм заболеваний, особенно находящихся на стыке междисциплинарных исследований (ревматологических, офтальмологических, иммунологических и онкогематологических и др.), остается затруднительной. Наибольшие затруднения для дифференциального диагноза вызывают формы хронического сиаладенита связанные с общесоматической патологией, а также изменения в слюнных железах при аутоиммунных процессах. В первую очередь, это относится к таким иммуновоспалительным ревматическим заболеваниям, как болезнь Шегрена и синдром Шегрена, являющихся яркими примерами полиорганной патологии с ключевым значением поражения слюнных желез.

Болезнь Шегрена (БШ) – системное иммуновоспалительное ревматическое заболевание, характеризующееся поражением многих секретирующих эпителиальных (экзокринных) желез, главным образом, слюнных и слезных, с развитием паренхиматозного паротита и сухого кератоконъюнктивита.

Выделяют также синдром Шегрена (СШ) ассоциирующийся с широким спектром заболеваний, включая ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), различные гепатобилиарные заболевания, реже другие иммуновоспалительные ревматические заболевания [Юдина Ю.В., 1975, Симонова М.В., 2010; Васильев В.И. и др., 2009, 2017,2019; Гайдук И.В., 2021; Пожарицкая М.М., 2016; Bloch K.J., 1965; 2011; Shiboski S.C, 2012; и др.].

При болезни Шегрена и синдроме Шегрена основным признаком, приводящим к отсутствию слюны (ксеростомии), хроническому сиаладениту и увеличению слюнных желез является лимфоидная инфильтрация, которая повреждает в первую очередь, протоки, а затем ацинусы слюнных желез [Симонова М.В., 2010; Пожарицкая М.М., 2016; Гайдук И.В. 2005, 2021; Афанасьев В.В. 2010.]. Снижение слюноотделения при болезни Шегрена и синдроме Шегрена приводит к существенным качественным и количественным изменениям биоциноза полости рта, прогрессированию кариозного процесса и его осложнений [Симонова М.В., 2010; Джанаев Т.И. 2008; Гринин В.М. 2011.]. Дисбактериоз, имеющиеся очаги одонтогенной инфекции, оказывающие влияние на снижение местной сопротивляемости тканей полости рта, сенсбилизацию организма и тем самым осложняют течение заболевания у пациентов, с болезнью и синдромом Шегрена [Джанаев, Т. И. 2008; Вечеркина Ж. В 2020; Царев, В. Н. 2023]. Изучение связей между степенью выраженности дисбиотических изменений, качественным составом слюны и проводимым патогенетическим лечением у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями представляется крайне важным.

В настоящее время болезнь и синдром Шегрена рассматривают в рамках аутоиммунных нарушений, в пользу чего свидетельствует присутствие гиперпродукции органоспецифических и органонеспецифических аутоантител, таких как антитела к эпителию слюнных протоков, ревматоидный фактор (РФ), антиядерные антитела Ro/SS-A и La/SS-B (направленных на белки, связанные соответственно с РНК Y1-Y5 в составе сплайсосомы и с РНК-полимеразой-3). Обсуждается, что антитела к антигену La/SS-B, появляющиеся в слюне, синтезируются непосредственно тканями слюнной железы [Moutsopoulos H.M. 2004, Berman N. 2019, Goules A.V. 2017 и др.]. Присутствие антиядерных антител Ro/SS-A и La/SS-B в паротидной слюне у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями недостаточно изучено.

Изменение тактики лечения больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями в последние годы, в первую очередь связанное с

разработкой и внедрением иммуносупрессивных препаратов, способно оказывать влияние на состояние слюнных желез и полость рта в целом.

Изучение многообразных патологических процессов в слюнных железах должно базироваться как на фундаментальных основах их нормальной анатомии и физиологии, так и анализе морфологических и функциональных изменений, возникающих в ответ на развитие заболевания и вторичные факторы, включая медикаментозное лечение. Дифференцированный подход к решению вопросов происхождения патологических процессов в слюнных железах и полости рта при болезни и синдроме Шегрена может способствовать улучшению ранней диагностики, оптимизации методов лечения.

Таким образом, важной междисциплинарной задачей в диагностике и лечении БШ и СШ (стоматологической, офтальмологической, ревматологической и др.) является совершенствование комплекса клинических, функциональных, иммунологических, морфологических методов исследования секретирующих желез на разных стадиях патологического процесса.

Принимая во внимание все вышесказанное, вопросы оптимизации диагностики и дифференциальной диагностики болезни и синдрома Шегрена с использованием возможностей стоматологического обследования представляются крайне актуальными.

Степень разработанности темы исследования

Поражение больших слюнных желез встречается в рамках большого числа различных состояний: ревматологических (БШ/СШ), инфекционных, эндокринных, онкологических и онкогематологических (неходжкинские лимфомы, AL-амилоидоз), гранулематозных заболеваний (саркоидоз), доброкачественных поражений слюнных желез (сиалоз, слюно-каменная болезнь и др.) [Афанасьев В.В. 2012, 2019; Коротько Г.Ф. 2006; Щипский, А. В 2001; Чернецова, О. В. 1994; Фахрисламова, Л. Р. 2003; Чальцев Б.Д. 2021; Daniels, T. E. 1994; Thomson, W. M. 2007 и др.]. И несмотря на длительную историю изучения

иммуновоспалительных ревматических заболеваний, в состав которых входит болезнь и синдром Шегрена, в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные о длительном наблюдении за этой категорией больных с учетом проводимой патогенетической терапии. Используемые в настоящее время критерии болезни и синдрома Шегрена до сих пор затрудняют дифференциальную диагностику данных состояний между собой и другими иммуновоспалительными заболеваниями. Не представлены клиничко-лабораторные изменения, протекающие в паротидной слюне, околоушных слюнных железах и полости рта. Практически отсутствуют единые критерии оценки состояния зубочелюстной системы у больных с болезнью и синдромом Шегрена, а также принципы оказания им стоматологической помощи с учётом проводимой патогенетической терапии.

Цель исследования

Повышение эффективности диагностики и лечения пациентов с болезнью и синдромом Шегрена на основании изучения морфофункциональных и клинических особенностей поражения слюнных желез и состояние органов полости рта на фоне патогенетического лечения.

Задачи исследования

1. Провести комплексное общеклиническое, стоматологическое, рентгенологическое обследование пациентов с болезнью и синдромом Шегрена и оценить влияние проводимой иммуносупрессивной терапии на характер и тяжесть поражения слюнных желез и органов и тканей рта.

2. Повести патоморфологическое исследование малых слюнных желез и проанализировать зависимость выявленных изменений от проводимого патогенетического лечения у больных с болезнью и синдромом Шегрена.

3. Оценить состав и характер микрофлоры слизистой оболочки рта, и паротидного секрета у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена в зависимости от проводимого иммуносупрессивного лечения.

4. Изучить биохимические, иммунохимические, цитологические характеристики паротидного секрета у больных болезнью и синдромом Шегрена и проанализировать связь выявленных изменений с выраженностью локального воспаления.

5. Усовершенствовать клинико-диагностический алгоритм у больных болезнью и синдромом Шегрена с учетом проводимого патогенетического лечения.

6. Оценить необходимость своевременной стоматологической помощи и системы профилактики у больных болезнью и синдромом Шегрена с учетом проводимого патогенетического лечения.

Научная новизна

1. Обобщены и дополнены особенности стоматологического статуса и состояния слюнных желез у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями, болезнью и синдромом Шегрена.

2. У пациентов с болезнью и синдромом Шегрена на фоне иммуносупрессивной терапии выявлены особенности в динамике развития иммуновоспалительного процесса в слюнных железах.

3. В биоптатах малых слюнных желез у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена на фоне иммуносупрессивной терапии установлено развивается положительная морфологическая динамика, заключающаяся в существенном уменьшении лимфоцитарной инфильтрации.

4. Дана оценка морфологическим изменениям малых слюнных желез на фоне патогенетического лечения, а именно в зоне дезорганизации паренхимы, протоков и ацинусов выявлены атрофия и склероз, в этих зонах функция железы полностью утрачивается без восстановления ткани.

5. Впервые исследован паротидный секрет у больных с болезнью и синдромом Шегрена на наличие аутоантител РФ, SS-B/LA и SS-A/Ro.

6. Впервые проведено иммунофенотипирование клеточного состава паротидного секрета у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена, при БШ в отличие от СШ в исследуемом секрете выявлялось преобладание общей популяции Т-клеток CD3+, преимущественно за счет увеличения числа цитотоксических клеток CD8+.

7. Впервые проведено изучение состава микрофлоры полости рта и паротидной слюны у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена на фоне проведения патогенетического лечения, выявлены существенные видовые и количественные сдвиги в составе микрофлоры рта, на основании полученных данных разработана классификация дисбактериоза рта.

8. Усовершенствован алгоритм диагностикки болезни и синдрома Шегрена и разработаны принципы стоматологической помощи.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведенного исследования позволили расширить представление о непосредственном активном участии слюнных желез в системном иммуновоспалительном патологическом процессе. Проявления иммуновоспалительного заболевания в челюстно-лицевой области, также являются не только стоматологической проблемой, но и частью общего патологического процесса. А также исследование представляет подробную характеристику клинических и лабораторных особенностей болезни, синдрома Шегрена, которая позволит улучшить подходы к терапии данных заболеваний.

Изучены клинические особенности стоматологических проявлений у больных болезнью и синдромом Шегрена, распространенность и интенсивность кариеса зубов, некариозных поражений.

Усовершенствованная схема комплексного клиничко-лабораторного обследования позволила осуществлять раннюю диагностику и дифференциальную

диагностику между болезнью, синдромом Шегрена, различными иммуновоспалительными заболеваниями, а также хроническим паренхиматозным и протоковым сиаладенитом в условиях стоматологической поликлиники.

Продемонстрирована значимость исследования паротидной слюны для оценки стадии течения и степени клинико-лабораторной активности иммуновоспалительного процесса на фоне проводимого иммуносупрессивного лечения.

Выявленные признаки скрытопротекающего хронического сиаладенита на разных этапах проводимой патогенетической терапии позволили своевременно скорректировать лечение и предотвратить прогрессирование аутоиммунного заболевания.

На основании полученных данных создана универсальная система дифференциальной диагностики болезни и синдрома Шёгрена, дополнен алгоритм проведения профилактики и лечения очагов хронической одонтогенной инфекции и его осложнений, поражений слизистой оболочки рта и слюнных желез с учетом патогенетической терапии.

Методология и методы исследования

В теоретическом плане: научная литература, патентные разработки, документы МЗ РФ и международных организаций по вопросам диагностики и лечения пациентов имеющих ревматическое заболевание без поражения слюнных желез и ревматическое заболевание в сочетании с поражением слюнных желез, а также с использованием современной лабораторной аппаратура, классические и инновационные цифровые методы диагностики (тест объекты слюнные железы, слюна, слизистая полости рта, микробосодержащий материал и биопсийный материал малых слюнных желез). В клиническом плане: пациенты с установленным диагнозом синдром и болезнь Шегрена (ксеростомия, ксерофтальмия, паренхиматозный паротит, множественный кариес и его осложнения, патология слизистой оболочки полости рта); стоматология, как сфера

медицинской деятельности, совершенствование диагностики и оказания медицинской помощи, в том числе на основе применения современных лабораторных технологий. Предмет исследования: женщины и мужчины с наличием ревматического заболевания без поражения слюнных желез и с поражением слюнных желез (пациенты клинического центра НИИ ревматологии РАМН), тест: - микробиологические, иммунологические, биохимические, цитологические исследования слюны, плазмы крови, стоматологическое обследование, рентгенологическое исследование СЖ, морфологическое исследование малых слюнных желез, санация очагов одонтогенной инфекции по показаниям.

Научные положения, выносимые на защиту

1. Клинический полиморфизм поражения челюстно-лицевой области при болезни и синдроме Шегрена взаимосвязан со степенью лабораторной активности, характером течения и длительностью заболевания.

2. Проводимое лечение иммуносупрессантами оказывает сдерживание лимфопролиферативного процесса в тканях слюнных желез, уменьшение доли клеточного инфильтрата и уменьшение очага поражения от диффузного до очагово-диффузного.

3. Результаты биохимических, цитологических, иммунологических методов исследования паротидного секрета демонстрируют активность патологического процесса в слюнной железе при болезни и синдроме Шегрена, меняется качество выделяемой слюны, ее биохимический и клеточный состав.

4. Выделенная у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями условно-патогенная и патогенная микрофлора имеет высокий потенциал персистенции на фоне развивающейся ксеростомии.

5. Усовершенствованный дифференциально диагностический алгоритм позволит осуществлять раннюю диагностику, а адаптированные схемы лечения и профилактики стоматологических проявлений поражения органов и тканей рта у

пациентов с болезнью и синдромом Шегрена способствуют эффективности проводимой терапии.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена проведением проспективного, комплексного, обследования, включенных в исследование 224 пациента с использованием современных методов сбора и обработки первичных материалов, адекватным применением современных методов статистической обработки информации, которую осуществляли с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP. Для проведения исследования применяли современные методики, а использованные лабораторные исследования проводили по рекомендациям производителей на сертифицированном, откалиброванном оборудовании, которое применяется в клинической практике НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой.

Апробация результатов

Результаты исследования доложены на следующих конференциях: «Технологии XXI века в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (Санкт-Петербург, 2008), «Новые технологии в стоматологии» XIV Международная конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов (Санкт-Петербург, 2008); науч.-практ. конф. с международным участием, посвященная 1-му съезду сиалологов Российской Федерации (Москва, 2009); науч.-практ. конф. с международным участием, посвященная 65-летию профессора В. В. Афанасьева (Москва, 2012); научно-практическая конференция «Стоматология XXI века. Эстафета поколений» (Москва, 2012); науч.-практ. конф. «Чтения, посвященные памяти профессора Г. Н. Троянского» (Москва, 2012); III Евроазиатский конгресс ревматологов (Республика Беларусь, 2016); Съезд стоматологических гигиенистов России (Москва, 2017); VIII научно-практическая конференция молодых ученых,

посвященная 55-летию Центрального научно исследовательского института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. (Москва, 2017); 10th International Semposium on Sjogren s Syndrom (Brest, France, 2009); EULAR Congress of Rheumatology (London, 2011); 11th International Semposium on Sjogren s Syndrom (Greece, 2011); FDI – World Dental Congress (Madrid, 2017); Научная дискуссия: вопросы хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (Екатеринбург, 2022); Съезд стоматологических гигиенистов России (Москва, 2022); Международная научно-практическая конференция «Мультидисциплинарный опыт и научная кооперация в медицинской практике» (Барнаул, 2023).

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в учебно-методический процесс на кафедре терапевтической стоматологии Института Стоматологии им. Е. В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), а также в ГАУЗ «Стоматологическая поликлиника № 62» ДЗМ.

Личный вклад автора

Автор провел анализ данных литературы по проблеме стоматологического статуса и состояния слюнных желез у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, сформировал цель и задачи исследования. Осуществлял набор и осмотр пациентов, проводил забор материала для биохимического, морфологического, бактериологического и ПЦР-исследования. Автором проведен анализ, статистическая обработка полученного материала исследований и клинических наблюдений, а также сделаны научные выводы и предложены практические рекомендации.

Публикации

По результатам исследования автором опубликована 21 научная статья, из них 15 статей, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 230 страницах и состоит из введения, 5 глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 240 источников, из них 123 отечественных и 117 зарубежных и 3 приложений. Диссертация содержит 25 таблиц и 117 рисунков.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Участие слюнных желез в системе гомеостатической регуляции

В течение долгого периода многие авторы создавали и совершенствовали методы диагностики заболеваний слюнных желез. Это связано с растущим интересом к многообразным свойствам слюны, с её диагностическими возможностями и с бурным развитием лабораторной индустрии.

Еще в своём классическом труде – «Внешняя работа пищеварительных желёз и ее механизм» – в 1906 году великий русский физиолог И. П. Павлов высказал предположение о возможности выделения из организма слюной некоторых веществ, особенно при различных патологических состояниях.

И. П. Павлов подчёркивал, что функция слюнных желез не ограничивается их участием в пищеварительных процессах. В заключительном разделе своей работы И.П. Павлов делает вывод об экскреторной функции слюнных желёз. Высказанное гениальным физиологом положение подтверждается многочисленными фактами.

В зарубежной и отечественной литературе имеется большое количество работ, указывающих на важность для организма человека слюнных желез и их тесную взаимосвязь с другими органами и системами [1,2,5,37,38,39,47,62,75,77,79,105,109,117,122,133,205,213].

1.2. Состав и свойства слюны

Слюна – это комплекс жидкостей, основная биологическая среда полости рта, продуцируемая большими и малыми слюнными железами (СЖ), выполняет важнейшую роль в поддержании структурно-функционального баланса в полости рта [15,19,27,39,52,72,75,144,210]. Все группы слюнных желез (околоушные, поднижнечелюстные, подъязычные и мелкие слюнные) продуцируют секрет, который значительно отличается по своему составу. Состав смешанной слюны представлен ферментами, белками, аминокислотами, углеводами, катионами,

анионами, неэлектролитами с суточным изменением состава и интенсивности саливации [13,15,41,43,47,50,51,52,57,60,64,104,144,164,174,196,210,230,234].

В сутки у человека вырабатывается от 0,5 до 2 л слюны. Выработка секрета слюнными железами различена: поднижнечелюстные секретируют 65% от общего объема секретиремой слюны, околоушными – 23%, 8% – малым слюнным и 4% – подъязычным железам [19,39,43,48,51]. Большие слюнные железы выделяют слюну только в момент их стимуляции (механическая, пищевая, медикаментозная), а малые слюнные железы выделяют секрет постоянно на слизистую оболочку полости рта, увлажняя ее [39,43,51,144].

Секреты больших и малых слюнных желез, смешиваясь в полости рта, образуют смешанную слюну, далее к ее составу присоединяется десквамированный эпителий слизистой оболочки полости рта, лейкоциты, микроорганизмы, остатки пищи, жидкость зубодесневого желобка и все это образует ротовую жидкость [39,43].

Представляется необходимым подробно поговорить о составе и свойствах слюны. Слюна – это не ультрафильтрат плазмы крови, а имеет сложный состав, складывающийся из истинной секреции, так и рекрецией и экскрецией ряда продуктов [13,19,32,39,60,64,75,81,144,160,174,196,234].

Ротовая жидкость (РЖ) – это биологическая жидкость, активно участвует в пищеварении, трофических процессах, реминерализации твердых тканей зубов, местных иммунных реакциях, защите от бактериальной инфекции, эндокринной регуляции, поддержании физико-химического гомеостаза полости рта [19,39]. Среди других биологических жидкостей организма слюна имеет самый сложный биохимический состав [19,39,51,52,75,81,144,201].

Ротовая жидкость, при рассмотрении представляет собой вязкую, слегка опалесцирующую мутноватую жидкость имеющую относительную плотность 1,001–1,017 и вязкость 1,10–1,32 пуаза. Её состав зависит от скорости секреции и вида стимуляции [28,68]. Реакция слюны (рН) здорового человека слабощелочная и колеблется между 7,08–7,36, однако может варьировать в зависимости от ряда факторов, в частности, характера пищи (прием кислых веществ – повышается рН)

[19,39,43]. Более 90% (по данным других авторов – 99,4–99,5%) всей массы слюны составляет вода.

Слюна имеет сложный биохимический состав: белки, липиды (холестерин и его эфиры, свободные жирные кислоты, глицеролипиды и т. д.), стероидные соединения (кортизол, кортизон, эстрогены, прогестерон, тестостерон и т.д.), углеводы (олигосахаридные компоненты муцинов, свободные гликозаминогликаны, ди- и моносахариды), катионы (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} и др.), микроэлементы (Fe, Си, Mn, Ni, Li, Zn, Cd, Pb, Li и др.), небелковые азотсодержащие вещества (мочевина, мочевая кислота, креатин, аммиак, свободные аминокислоты), витамины (С, В1, В6, РР и т.д.), циклические нуклеотиды и другие соединения [13,15,19,39,60,64,160,174].

Неорганические компоненты слюны находятся в виде растворённых в ней анионов макроэлементов: фосфатов, кальциевых и калиевых солей, натриевых соединений, хлоридов, гидрокарбонатов, фторидов, роданитов и др. Концентрация электролитов в слюне разных слюнных желез не одинакова, может изменяться в зависимости от состояния покоя или стимуляции. Элементный баланс смешанной слюны подвержен значительным колебаниям в зависимости от генетических, возрастных, временных, биологических, социальных и климатических факторов. Ионный состав слюны зависит и от обмена ионами с плазмой крови в самой железе и в ее протоках по типу активного транспорта, за счет чего концентрация некоторых электролитов в слюне выше, чем в плазме крови [13,19,39,43,64,104].

К важным органическим компонентом слюны относятся белковые соединения, которые по своим функциональным свойствам условно делятся на 3 группы – соединения, участвующие в пищеварительных реакциях представлены гидролитическими ферментами, такими как α -амилаза, α -глюкозидаза, гиалуронидаза, трипсиноподобные ферменты, пепсиноген, пептидазы, эстеропротеазы, эстеразы, липазы, нуклеазы, пероксидазы, кислые и щелочные фосфатазы, лактопероксидаза и др. [13,19,39,60,144,160,174].

Иммунный комплекс слюны представлены в большей степени IgA и в меньшей степени – IgG, IgM и IgE. Такие белки слюны, как лизоцим обладают неспецифическими защитными свойствами (стимулирует фагоцитарную

активность лейкоцитов, участвует в регенерации биологических тканей) [39,57], лактоферрин (участвует в различных реакциях защиты организма и регуляции иммунитета). Играют важную роль в антимикробном действии малые фосфопротеины, гистатины и статерины [39].

Защитную роль при воспалительных процессах ротовой полости могут играть цистатины, которые являются ингибиторами цистеиновых протеиназ [39,72,104].

Имеются биологические активные вещества: регуляторы функций кровеносной (каллекреин, гистамин, ренин, тонин), кроветворной (эритропоэтин, фактор гранулоцитоза, тимоцинтрансформирующий фактор, колониестимулирующий фактор), нервной (нейролейкин и др.) и других систем организма, регуляторы роста (факторы роста нервов, эпидермиса, мезодермы и др.), гормональные вещества (инсулин, метионин, энкефалин, субстанция P, P-эндорфин, стероидные гормоны и др.) и т. д. [19,39,75,107].

Присутствие органических веществ в слюне в 2-3 раза выше, чем минеральных. Это, в основном, белки и гликопротеиды. В слюне околоушной слюнной железы содержание белка больше всего – 275 мг% (их количество варьирует от 5 до 17). В слюне подчелюстной слюнной железы содержание белка меньше – 122 мг% [39]. Ферментов в ротовой жидкости насчитывается более 60 в настоящее время [15,19,39,64]. В смешанной слюне ферменты представлены 5 основными группами: карбоангидразами, эстеразами, протеолитическими ферментами, ферментами переноса и смешанной группой [19,39].

Около 10% всех белков слюны составляет амилаза, данный фермент выделяется околоушной железой в 70% [13,19,32,39,60,160,174].

Оптимальное действие слюнной амилазы осуществляется при pH 6,5–7,0. В составе слюны встречаются и собственная (s-тип) и панкреатическая (p-тип) амилаза. Соотношение между ними меняется в зависимости от состояния возбудимости самих железистых элементов, клеточных мембран и от их секреторной активности, уровня амилазы в крови и еще от многих других причин [39,64].

Активность протеолитических ферментов в пищеварении взрослого человека невелика и значительно ниже, однако их роль имеет значение в санации полости рта. А именно мурамидаза слюны обладает высокой бактерицидной активностью. Протеиназы (саливаин, glandулаин и др.), РНКазы оказывают дезинфицирующее действие в полости рта [39,64].

Вид и режим питания влияют на ферментный состав и свойства слюны. Более вязкая слюна выделяется в большом количестве при приеме сухой пищи. Значительное количество жидкой слюны выделяется при употреблении кислой и горькой пищи. Состав принимаемой пищи меняет процесс слюноотделения, это обеспечивается регуляторным воздействием на слюнный аппарат и таким образом происходят изменения в объеме, вязкости и ферментативной активности слюны [39].

Значительное количество белков слюны имеют полифункциональные свойства. А именно, α -амилаза, выполняя пищеварительные функции, имеет возможность влиять на стенки ряда бактерий и участвовать в антисептическом процессе [39]. Состав и количество микроорганизмов в полости рта регулируют ферменты слюны, оказывая трофическое (возможно, опосредованно) воздействие на зубы, слизистую и околозубные ткани, так как при изменении саливации развиваются патологические процессы (например, гингивит, кариозные поражения) [75,207].

В смешанной слюне содержатся крупные гликопротеиды, муцины. Они обеспечивают вязкость, это важно для формирования пищевого комка и его продвижения по пищеводу [19,39,60,64]. Также муцины обеспечивают специфическое взаимодействие на мембране эпителиальных клеток между стенкой бактерий и комплементарными галактозидазными рецепторами. Муцины участвуют в связывании кальция и входят в состав органической оболочки зубов – пелликулы [39].

Лизоцим (мурамидаза) относится к классу гидролаз и обладает антибактериальной активностью за счет разрушения клеточной стенки бактерий. Основным источником лизоцима макрофаги, моноциты и нейтрофилы. Помимо оказания бактерицидного и бактериостатического действия лизоцим обладает

противовоспалительным действием, имеет сорбционные свойства по отношению к микрофлоре, способствует усилению репарации, активирует систему комплемента и способствует усилению антителогенеза. При ряде патологических процессов отмечено повышение уровня лизоцима в плазме крови и моче, а именно при моноцитарном лейкозе, при миелопролиферативных процессах. В секрете подчелюстных слюнных желез содержание лизоцима выше, чем в околоушных.

Помимо лизоцима в слюне присутствуют кеногеназы – калликреины [39]. Калликреины относятся к группе протеолитических ферментов, предположительно принимают участие в местном кровоснабжении ротовой полости, расширяет сосуды, находящиеся в железистой ткани, и обеспечивает кровоток. Обладает хамотаксическими свойствами, участвует в высвобождении гистамина, усиливает пролиферацию фибробластов, стимулирует секрецию лимфокинов, синтез коллагена. Активация данного фермента происходит при нанесении травмы, гипоксии, аллергических реакциях.

Небольшой ряд пептидных гормонов синтезируют слюнные железы – соматостатин, инсулин, паротин и т.д.

Паротин имеет гипокальциемическое действие, усиливает поступление кальция в дентин и костную ткань, повышает обмен кальция и фосфора [39]. В литературе имеются данные о влиянии паратина на многие стороны обменных процессов в организме. Паротин влияет на уменьшение содержания белка в крови за счет снижения концентрации в ней альбумина, концентрация α - и γ -глобулинов повышается и снижается уровень остаточного азота в крови, происходит выделение азотистых веществ с мочой [39,60].

Считается, что паротин участвует в регуляции уровня фосфолипидов крови и холестерина. В литературе описываются данные об активировании паротином гемопоэза, усиление васкуляризации органов за счет раскрытия капилляров, повышение числа лейкоцитов в периферической крови, повышение проницаемости гистогематических барьеров, активности ретикулоэндотелиальной системы, усиление развития эластических волокон, пролиферации хрящевой ткани, стимуляция сперматогенеза [39,174].

В слюнных железах имеются несколько факторов, имеющих узкий спектр действия, к ним относятся фактор роста нервов и фактор роста эпидермиса. Фактор роста нервов является важным биорегулятором слюнных желез. Продуцируется фактор роста нервов подчелюстными слюнными железами. Он стимулирует синтез катехоламинов, деление нейробластов симпатических и спинальных ганглиев, увеличивает размер нейронов и скорость роста аксонов. С деятельностью половых желез связывают образование фактора роста нервов [39].

Фактор роста эпидермиса вызывает регенерацию тканей и способствует заживлению ран, а эндотелиальный фактор роста стимулирует кровоснабжение и ускоряет процесс заживления [144].

На окончательный состав ротовой жидкости, ее качество и количество оказывают влияние следующие факторы: нервная регуляция слюноотделения, концентрация различных веществ в крови, влияние гормонов (минералокортикоиды изменяют химический состав слюны в зоне истощенных протоков слюнных желез), характер принимаемой пищи (например, α -амилаза возрастает при приеме углеводистой пищи), функциональной активностью почек.

Одна из важнейших функций слюнных желез состоит в поддержании ими гомеостаза организма за счет высокой адаптивности к изменяющимся условиям жизнедеятельности организма и способность передавать в слюну многие вещества, поступающих в железы с кровью [39,64,72,81,85,201,210].

1.3. Гипофункция слюнных желез и их роль в патогенезе поражения органов и тканей полости рта при системной патологии

Челюстно-лицевая область, полость рта (ПР) участвуют в процессах реализации разнообразных функций, представлена многообразием органов и тканей, при анализе многообразия патогенетических механизмов развития и прогрессирования различных патологических состояний особенно в сочетании с системной, большое внимание уделяется структурно-функциональным мягкотканым комплексам полости рта: красной кайме губ (ККГ), слизистой

оболочке рта (СОР), пародонту [1,17,30,31,34,54,55]. Которые определяют многогранное функционирование зубочелюстной системы и организма в целом посредством метаболических, физиологических и анатомических, особенностей. Многие стоматологические инфекционно-воспалительные заболевания СОР и пародонта в исследованиях отечественных и зарубежных стоматологов рассматриваются как триггерные экзогенные факторы ряда системных заболеваний [16,42,46,58,73,86,94,140].

Иногда стоматологические симптомы (множественный кариес, ксеростомия), могут опережать проявления основных клинических признаков того или иного системного заболевания и впервые выявляются при обращении в стоматологические клиники [34,69,74,75,101].

В работах многих ученых обсуждается, но не считается до конца изученной проблема роли слюнных желез (СЖ) в поддержании нормального функционирования организма человека и обеспечении системного благополучия [1,39,40]. Существует мнение [28,62,68,69,97,100,101], что степень снижения функции СЖ может зависеть от тяжести и длительности основного системного заболевания, а снижение секреции, в свою очередь, может способствовать быстрому возникновению и прогрессированию инфекционных и дистрофических процессов СОР, пародонта.

Важность слюны для гомеостаза в полости рта наилучшим образом демонстрируется на больных, у которых слюны мало или полностью отсутствует, это синдром и болезнь Шёгрена.

Болезнь и синдром Шегрена – системное аутоиммунное заболевание, относящееся к группе ревматических воспалительных заболеваний (РВЗ). Синдром Шегрена является одним из проявлений аутоиммунных ревматических заболеваний: РА, СКВ, ССД и др. В зарубежной литературе эти состояния обозначаются как первичный и вторичный синдром.

Ревматические заболевания могут привести к поражению наиболее важных органов. Поэтому быстрая диагностика и адекватно подобранное патогенетическое лечение РЗ является жизненно важным для пациентов [24,28,83,106].

Таким образом проявления РЗ в челюстно-лицевой области следует

рассматривать, как часть общего патологического процесса [28,69,100,101]. Обращает внимание своеобразие клинической картины и симптомы, присущие данной области, которые в последствии будут иметь важное, а порой и решающее диагностическое значение.

1.4. Общие и дифференциально - диагностические принципы диагностики болезни и синдрома Шегрена

По отечественным критериям выделяют болезнь и синдром Шегрена [23,63,66], в зарубежной литературе первичный и вторичный синдром Шегрена соответственно [130,152,155,159,208,231].

В патогенезе БШ и СШ отмечаются общие механизмы заболевания, но имелись и различия в тяжести и системности поражения экзокринной железистой ткани, в нарушениях клеточного и гуморального иммунитета, а также в частоте выявления разных антигенов [6,65,102,157,181,188,212,227]. В работах М.В. Симоновой (1982, 2010) отмечено, что клиническое течение заболевания у больных с СШ в отличие от БШ отмечались редкие обострения хронического паренхиматозного паротита, значительное увеличение слюнных желез не отмечено, чаще отмечалась ксеростомия 1-й степени, в паренхиме не отмечено крупных полостей на сиалограммах, а также значительного расширения протоков – сиалодохита. У больных СШ отмечалась низкая частота системных проявлений таких как, синдром Рейно – у 8,8%, гепатомегалия – у 6%, лимфаденопатия – у 11%, криоглобулинэмическая пурпура, неврологические проявления отсутствовали. Данные диагностические отличия связывались с ранним и длительным применением гормональной и противовоспалительной терапии при СШ, а также с имеющимся различным генетическим фоном [28,71,100,101].

При исследовании биоптатов было отмечено, что морфологические изменения при БШ и СШ одинаковы, но при СШ преимущественно встречались изменения характерные для РА, СКВ и ССД. И выраженность симптоматики была различна [28,70,80,100,101]. У больных БШ чаще встречалась выраженная и

поздняя стадия заболевания, а при СШ – начальная и выраженная. Исследователи отмечали, что лимфоцитарная инфильтрация экзокринных желёз при БШ более агрессивна, чем при СШ [61,70,76,80,100,101]. В биоптатах, полученных от больных с СШ, значительно реже отмечали лимфоидную инфильтрацию в протоках слюнных желез, чем у больных с БШ. Те же данные были получены в исследованиях [20,21,28,100,101], что позволило сделать вывод о том, что данная гистопатологическая картина более типична для БШ, чем для очагового сиаладенита.

Несмотря на то, что в настоящее время по полученным клинико-лабораторным данным, и по состоянию слюнных желёз СШ чётко отграничена от БШ. Однако в большинстве работ, посвящённых БШ эти заболевания, иногда объединяют в одну группу [33]. Возможно, это связано со сложностями диагностики и дифференциальной диагностики данных заболеваний.

По данным обзора отечественных и зарубежных литературных источников единых диагностических критериев БШ и СШ в России, Европе и Америке не отмечено (Venice, Italy, 1997 December 1–3, 7 International Symposium on Sjogren's syndrome) [130,152,155,169].

В основные диагностические критерии БШ и СШ является включение всеми авторами, сухого кератоконъюнктивита и ксеростомии в сочетании с характерными системными проявлениями [23,28,29,69,90,100,101]. М. Billings (2018) предложил взять за основу диагностические критерии: 1) сухой кератоконъюнктивит; 2) наличие ксеростомии; 3) имеющиеся диффузные болезни соединительной ткани. Однако ряд диагностических методик, их значимость, трактовка полученных результатов остаются различными [23,130,152,159,206,214].

Разработанными в НИИ ревматологии РАМН диагностическими критериями для БШ и СШ являются и используются в России [23,24,28,41,56,69,90,92,101]:

I. Сухой кератоконъюнктивит:

- снижение слезоотделения по тесту Ширмера <10 мм за 5 минут;
- окрашивание эпителия роговицы/конъюнктивы флюоресцеином (I–III ст.);

– снижение времени разрыва прекорнеальной слёзной плёнки <10 секунд;

II. Паренхимотозный сиаладенит:

– сиалометрия стимулированная <2,5 мл за 5 мин:

– сиалография – обнаружение полостей > 1 мм:

– очагово-диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация в биоптатах малых слюнных желез (≥ 2 фокусов* в 4 мм²);

III. Лабораторные признаки аутоиммунного заболевания

– положительный РФ или

– положительный АНФ или

– наличие анти-SSA/Ro и (или) анти-SSB/La антиядерных антител [6,23,66,101,102,113] (Приложение А).

Для уточнения диагноза БШ и СШ перечисленные критерии являются наиболее полными и обладают высокой специфичностью и чувствительностью. Одним из самых объективных методов является сиалография. Диагноз определенной БШ может быть поставлен при наличии первых двух критериев (I, II) и не менее одного признака из III критерия, при исключении СКВ, ССД, РА и аутоиммунных гепатобилиарных заболеваний. СШ может быть поставлен при наличии чётко верифицированного аутоиммунного заболевания и одного из первых двух критериев [23,28,99,101,113,130,155,231].

Имеют место, также диагностические критерии Сан-Франциско (1987, 1994), Сан-Диего (1986, 1994), Копенгагена (1986), Японии (1986), объединенные критерии европейского эпидемиологического центра (1993).

Данные критерии являются наиболее близкими к отечественным диагностическим критериям. Условно их можно разделить на две группы:

1) результаты клинических, сиалографических и сцинтиграфических исследований;

2) проведенная гистологическая диагностика поражений слюнных желёз при обнаружении признаков аутоиммунного заболевания.

Для постановки диагноза, используя критерии европейского эпидемиологического центра, учитывали снижение слёзо- и слюнообразования в сочетании с субъективными жалобами на сухость в глазах и во рту.

Объективное снижение слезовыделения подтверждалось проведением только нестимулированного теста Ширмера.

Об отсутствии интернациональных стандартных диагностических критериев для СШ также сообщал [24, 28,159,206], все критерии использовались независимо друг от друга.

При обследовании больных с жалобами на сухость в полости рта и положительным СШ при использовании Японских и Европейских критериев диагноз был подтверждён в 55,4%, при использовании Копенгагских, Греческих и Калифорнийских критериев – в 33,8%, 20,3% и 12,2% соответственно. Анализ данных показал наибольшее сходство Японских и Европейских критериев и значительное их расхождение с Калифорнийскими критериями [130,152,155,159,169].

Было отмечено, что биопсия малой слюнной железы – наиболее простой, обладающий наибольшей диагностической специфичностью во всех диагностических критериях метод.

На высокую диагностическую ценность сиалографического исследования околоушной слюнной железы и проведения гистологии малых слюнных желёз указывали авторы [28,69,70,76,80,84,88,90,92,99,100,101].

1.4.1. Применение частных и специальных методов обследования слюнных желёз. Историческая справка

Учитывая то, что слюнные железы тесно связаны с различными системами организма, они реагируют на различные изменения, происходящие в организме. Это приводит к развитию в них реактивно-дистрофических изменений, которые сопровождаются структурной перестройкой паренхимы. Происходящие нарушения в железе приводят к компенсаторной гипертрофии, и возможному

опухолеобразованию [1,2,4,5,37,39,47,69,196,205,213]. Изучение этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения заболеваний слюнных желез способствовало появлению большого количества специальных методов обследования. При правильно собранном анамнезе и на основании характерных клинических признаков возможна постановка предварительного диагноза, но для полной дифференциальной диагностики и установления окончательного диагноза необходимо применение дополнительных методов обследования, что позволяет разработать маршрутизацию больного с сухим синдромом [23,27,28,49,50,53,62,65,69,92,103].

В настоящее время среди методов обследования слюнных желез принято выделять: общие, частные и специальные методы [1,85,88,117,103,105,121].

К общим методам относят: проведение опроса, осмотра, пальпации. Эти обследования, проводились всем пациентам, имеющим соответствующие жалобы и при наличии аутоиммунного заболевания, болезни щитовидной и половых желёз, сахарный диабет далее пациенты направляются в специализированные лечебные учреждения [1,85,101]. Эти заболевания могут являться причиной изменений в слюнных железах. В диагностике СШ при сборе анамнеза особое внимание уделяется имеющимся жалобам на сухость в полости рта, учитывая ее длительность (более 3 месяцев), использование жидкости в течении дня и при приеме сухой пищи. Учитывали периодическое воспаление околоушных слюнных желёз. Также важно обратить внимание на наличие офтальмологических жалоб: на чувство «песка» в глазах, ощущения жжения и сухости, более 3 месяцев, использование увлажняющих средств [23,28,85,101].

Все вышперечисленное, имеет определенную ценность в диагностике.

Из частных методов пациентам для постановки диагноза проводят:

- функциональное исследование (сиалометрия);
- зондирование протоков всех групп слюнных желёз;
- цитологическое исследование клеточного состав секрета слюнных желёз;
- контрастная сиалография.
- биопсия малых слюнных желёз.

Для уточнения диагноза применяют специальные методы исследования:

- дигитальная субтракционная сиалография;
- сиалосцинтиграфия с галием;
- сиалосонография;
- компьютерная сиалотомография;
- ядерно-магнитно-резонансная томография;

Все перечисленные методы используются или могут использоваться для выявления объективной ксеростомии и характерных изменений в слюнных железах у больных БШ и СШ [23,28,67,69,76,83,84,92,101,109,101,116,117,121].

По критериям, разработанным в НИИ ревматологии РАМН, выделяют начальную, выраженную и позднюю стадии ксеростомии. Тяжесть ксеростомии нарастает от начальной к поздней стадии [28,69,97,100,101]. В работах зарубежных авторов деления на тяжесть и стадии процесса не рассматривается. Японские авторы [130,169,208] обращали внимание на имеющийся сухой синдром без присутствия сухости в полости рта, возможно, это было проявление начальной стадии СШ. Выявление структурного поражения слюнных желёз, приводящее к снижению слюнопродукции и определение изменений в полости рта, возникающих при недостатке секрета вызывает сложности в диагностика сухого СШ.

Для выявления истинной ксеростомии используется количественный метод – сиалометрия, позволяющий оценить функцию слюнных желёз. Однако данный метод обладает высокой чувствительностью, но имеет низкую специфичность для диагностики БШ и СШ, так как, скорость и количество секрета зависимости от различных факторов, приёма лекарственных средств, возраста, наличия имеющихся хронических заболеваний органов и систем и т. д. [27,35,38,43,50,51,144].

В настоящее время имеются различные методы сиалометрии: 1) после бужирования протока при помощи канюль или полиэтиленовых катетеров, введённых в начальный отдел выводного протока, забирается чистый секрет [28,69,92,97,101,144]; 2) также позволяет собрать чистый протоковый секрет капсула Красногорского – Сазама накладываемая на область выводного протока

околоушной слюнной железы; 3) сбор смешанной слюны методом сплевывания, отражает общую способность продуцирования слюны. Сбор таким методом производить легче, чем отдельного протокового секрета.

Методика сбора слюны может проводиться с использованием стимуляции, так и без. Возможно применение различных видов вкусовых стимуляторов: пищевые раздражители (раствор лимонного, яблочного, апельсинового сока и др.), химические (3,0%-й раствор аскорбиновой кислоты, 0,5%-й раствор лимонной кислоты); механические раздражители (жевание жевательной резинки или парафина); медикаментозные (1%-й раствор галантамина или пилокарпина) [4,28,69]. При проведении сиалометрии обязательным условием является: сбор слюны строго натощак, не чистить зубы, в одно и тоже время суток, в два разных дня.

Чаще в клиниках России использовался метод, разработанный [1,2,28,50,144]. Суть метода состоит в измерении количества протоковой слюны после приёма 1% пилокарпина через 15–20 минут. Сбор слюны осуществлялся металлическими канюлями имеющих различный диаметр. Секрет собирают в течение 20 минут. При использовании этого метода у больных СШ из околоушной слюнной железы в начальной стадии было получено слюны 1,9–1,7 мл, в клинически выраженной 1,6–0,6 мл, и в поздней стадии 0,5–0 мл. Также из поднижнечелюстных слюнных желез: 2,2–1,8 мл, 0,7–0,3 мл, 0,2–0 мл [2,28,50,69,85,144]. Автором было отмечено, что при использовании металлических канюль у пациентов с СШ затруднительно измерение секреторной функции из-за повышения вязкости секрета и имеющих слизистых включений. Поэтому, как дополнение должна проводиться радиосиалография.

Отдельные авторы [2,28,69,92,97,101] использовали для сиалометрии капсулу Красногорского – Сазама, стимулятором слюноотделения служил 3%-й раствор аскорбиновой кислоты, который наносился пипеткой капельно, на кончик языка. Слюна собирался из околоушной слюнной железы в течении 5 минут при постоянной подаче раствора каждые 30 сек. Капсула в отличии от металлической канюли имеет более широкий просвет и поэтому позволяет проводить сбор более вязкого секрете, пропускать слизисто-гнойные включения. Поэтому данные,

полученные при этом виде сиалометрии отличаются от данных, полученных по методу Андреевой Т.Б. в сторону повышения, так 1-я степень ксеростомии от 2,0 до 2,4 мл, 2-я степень от 0,6 до 1,9 мл, 3-я степень от 0 до 0,5 мл. Данный метод затруднителен при получении секрета из поднижнечелюстных слюнных желёз [2,122].

У больных РА в сочетании СШ для сиалометрии использовали капсулы Carlson – Crittenden, которая являясь аналогичной капсуле Лешле – Красногорского – Сазама [114]. Стимуляцию слюноотделения осуществляли, лимонным соком. Сок капали в течение 5 минут с промежутком в 30 секунд на кончик языка. Снижение слюноотделения менее 0,5 мл трактовалось как патология.

Сбор нестимулированного смешанного секрета у пациентов с БШ методом самоистечения за 10 минут осуществляли [7,13,15,27,28,75,77,87].

Анализируя перечисленные методики сбора слюны отмечено преимущество получения слюны при помощи стимуляции перед нестимулированной сиалометрией, стимуляция позволяет получить большее количество слюны за короткий промежуток времени. Стимулированное слюноотделение относительно независимо от влияния лекарств и факторов окружающей среды. Сбор ротовой жидкости более прост технически и имеет некоторое преимущество перед сбором протокового секрета. Данный метод отражает общий уровень саливации. Сбор протокового секрета из околоушных слюнных желёз значительно чаще используется, возможно, потому что клинические проявления БШ и СШ чаще отмечают со стороны околоушных слюнных желёз, а также сиалографическое исследование чаще выполняется на околоушных слюнных железах, что позволяет построить прямые корреляционные связи патологических изменений в слюнных железах по стадиям. И чистый протоковый секрет подходит для лабораторных исследований [28,93,97].

К ксеростомии может приводить и уменьшением числа малых слюнных желёз в полости рта. При БШ и СШ в сочетании с РА, СКВ и ССД происходит постепенное уменьшение количества малых слюнных желёз от начала к поздней стадии заболевания [28,69,70,76,92,95,100,101]. При этих заболеваниях не отмечено их компенсаторного восстановления.

Использование разных методов проведения сиалометрии значительно затрудняет сравнительную оценку полученных результатов, что отмечено многими авторами. Однако все исследователи отмечали, что при БШ и СШ происходит постепенное снижение секреции, соответственно стадии заболевания, что в дальнейшем ведет к развитию быстро прогрессирующего, чаще пришеечного кариеса, мукозитов, кандидоза, затруднению приема пищи и т.д. [2,28,43,69,87,100].

Сиалографический метод исследования позволяет выявить структурные изменения в слюнных железах при БШ и СШ [2,21,23,28,69,88,92,95,99,100,146,172,173].

При СШ на сиалограммах были отмечены следующие изменения [2,85,86,99]:

1) при нормальной сиалографической картине замедление выделения контрастного вещества; 2) мелкие точечные, округлые единичные или рассеянные полости, изменения в протоках различной степени; 3) щелевидные расширения протоков с их заметными разветвлениями и образование полостей; 4) совершенно неправильные расширения протоков, сливающихся в систему полостей и щелей, в которой разветвление отдельных протоков уже бывает не заметным. Наполнение железы контрастом не удавалось в поздних стадиях, так как продвижению контраста препятствовал далеко зашедший склеротический процесс. Описанные рентгенологические изменения автор связывает с последствиями возрастающего снижения секреции слюны. В данной работе отсутствуют сведения о степени проницаемости протоков и ацинусов, однако при рассмотрении данных это, является абсолютным сиалографическим признаком БШ и СШ [21,23,45,116,118,120,185,234].

В начальной стадии у больных БШ и СШ повышенную проницаемость для контрастного вещества в стенках протоков слюнных желез на сиалограммах определяла [28,69,99,101]. В выраженных стадиях заболевания автор отмечала появление полостей и описала два вида изменений:

1) имела пятнистость рисунка заполнения паренхима железы, протоки имели неровные и нечёткие контуры. Основной выводной проток не расширен, но на всем

его протяжении окружало «облако» контрастного вещества. Данная картина связывалась с повышенной проницаемостью стенок протоков, выход контрастного вещества за пределы просвета протоков и ацинусов объясняется деструктивными изменениями в эпителии;

2) у некоторых больных паренхима железы была не рентгеноконтрастна, протоки железы на большинстве участков не определялись имелось большое количество полостей с нечёткими контурами.

В поздней стадии заболевания масляное контрастное вещество (Йодолипол), заполнявшее местами сохранившиеся протоки железы, быстро перетекало в паренхиму и длительное время задерживалось в железе. При проведении пантомосиалографии вышеописанные изменения отмечались в обеих околоушных слюнных железах и в поднижнечелюстных слюнных железах.

Измерение размера полостей для интерпретации стадии заболевания использовали следующие критерии [2,28,85,99]:

Характеристика начальной стадии – размер полости до 1 мм, протоки 5-4-го порядка не контрастируются; *выраженная стадия характеризуется*– наличием полостей от 1–3 мм, протоки 3-2-го порядка не контрастируются; *поздняя стадия* – наличие полостей 5 мм в диаметре, все протоки железы не контрастируются [23,28]. Также отмечено, что полости могли быть чёткоочерченными, так и иметь размытые контуры. Автор также отмечала наличие признаков только сиалодохита, без наличия повышенной проницаемости и полостей у 7,2% больных с БШ и у 10,2% больных с СШ [28]. Неравномерность и нечёткость заполнения паренхимы в виде «облачков» и отсутствие контрастирования протоков 4-5-го порядка, были отнесены к вероятным сиалографическим признакам СШ [28,69,99,100].

И.В. Гайдук (2005) и М.В. Симонова (2008) отмечали, что при СШ в сочетании с РА, СКВ и ССД на сиалограммах имелись нечеткость и неравномерность контуров околоушного и внутрижелезистых протоков разного порядка, сиалозктазы были более выражены, чем у лиц с СШ в сочетании с ССД и аутоиммунным тиреоидитом [28,99]. Также выявили сиалозктазы на сиалограммах у 76% больных СШ и 100% больных БШ [23,28,99,100,185,234].

Ранее описывалось, что более чувствительный метод для диагностики является сиалометрия околушных слюнных желёз, чем сиалогграфия, недостаток полученных сиалогграфических данных заключается в том, что они не имели постоянной корреляции с имеющимися гистологическими результатами биоптатов околушных слюнных желёз [2,28,130,152,159,208]. Кроме, того у 15–20% здоровой популяции не имеющих аутоиммунных заболеваний, определялись полости (сиалозктазы) [85,88]. Отмечались также затруднения в дифференциальной диагностике полостей (сиалозктазов) при СШ и хроническом сиаладените другой этиологии [28,85,88,108,109,119]. Авторами отмечалось, что использование контрастных веществ на жировой основе наиболее информативны, чем водорастворимые [28,85,99,119,120].

Суммируя полученные данные, повышенная проницаемость основного выводного протока и протоков различных порядков, обнаружение полостей в паренхиме с нечёткими контурами, пятнистость заполнения паренхимы может являться основными сиалогграфическими признаками БШ и СШ. Чёткие границы полостей в паренхиме, сиалодохит, неравномерность заполнения паренхимы в виде «облачков» и отсутствие контрастирования протоков 4-5 порядков могут быть отнесены к неспецифическим сиалогграфическим признакам СШ. При получении вышеуказанных сиалогграфических изменений, больные должны быть обследованы ревматологом для уточнения аутоиммунного заболевания, осмотрены окулистом для исключения поражения слезной железы.

Ранее были описаны характерные рентгенологические признаки сиалозов [2,28,69,85,88,120]. Имеется различная степень контрастирования внутрижелезистых протоков 2-го и 4-го порядков, неравномерное распределение контраста по паренхиме железы.

Как дополнительные методы исследования в диагностике БШ и СШ могут использоваться: радиосиалогграфия, термосиалогграфия, УЗИ, ЯМРТ. В заключении данного обзора и по данным авторов считается, что сиалометрия сиалогграфия, биопсия малых слюнных желёз имеют наиболее высокую диагностическую чувствительность при постановке диагноза БШ и СШ [2,23,28,69,92,95,96,100,101].

1.5. Исследование биоптатов малых слюнных желёз при БШ и СШ

В 1933 шведский офтальмолог Sjogren H. опубликовал свою известную монографию. В своих работах автор отмечал, что, в первую очередь, происходит разрушение паренхимы железистой ткани. Гистологическое наблюдение: нормальная структура некоторых железистых трубок на ранней стадии замещалась зернистой массой цитоплазмы без клеточных границ, ядра лежали неправильными группами. Соседние железистые трубочки тоже скоро поражались, и все поле превращалось в неправильную массу цитоплазмы с неправильно расположенными ядрами. При нарастании процесса развивалась круглоклеточная инфильтрация стромы. Железистые структуры были неправильной формы, паренхима представлена слабоокрашенными участками. Разрастание соединительной ткани в поздних стадиях приводило к полному замещению железистой ткани [2,23,28,101].

Данное наблюдение интересно тем, что в начале первично идет поражение паренхимы железы и лишь потом появлялась воспалительная инфильтрация. В настоящее время активно идут исследования механизмов морфологических изменений при БШ и СШ.

Имеется публикации, где многими авторами были описаны при БШ и СШ характерные морфологические изменения в больших слюнных железах. Морфологические изменения имели сочетание нескольких признаков: атрофию ацинарной ткани, происходило деление долек плотными фиброзными прослойками, имелось расширение кровеносных сосудов, периваскулярные и перидуктальные лимфогистиоцитарные инфильтраты [2,24,28,69,100,101].

Сформулировано предположение, что при БШ и СШ в слюнных железах развивается хроническое воспаление, которое сопровождалось гибелью паренхимы, разрастанием соединительной и междольковой лимфоидной ткани. По данным И.В. Гайдука (2005) и В.И. Васильева (2009), в поздней стадии процесса гистологически не представляется возможным увидеть, какая ткань была повреждена изначально – соединительная или эпителиальная [24,28].

А.И. Варшавский (1993), И.В. Гайдук (2005) и М. Billings (2018) для подтверждения диагноза СШ использовали биопсию малых слюнных желез [20,28,130]. Было отмечено, что изменения в малых слюнных железах такие же, как и в больших слюнных железах. Дальнейшие исследования показали, что морфологические изменения в малых слюнных железах запаздывали на 1-2-й стадии в сравнении с большими [28,129,141,151].

D.M. Chisholm в 1968 г. отметил, что у больных СШ имелись очаговые сиаладениты в биоптатах малых слюнных желез и ввели полуколичественную оценку фокусов лимфоидной инфильтрации в железе (фокус инфильтрации не должен превышать 50 лимфоретикулярных клеток в 4 мм^2) [28,141]. В зависимости от количества лимфоидного инфильтрата было выделено четыре класса. По шкале Chisholm – Mason первому классу соответствует наличие единичных лимфоцитов в строме нормальной железы, второму – нахождение рассеянной лимфоидной инфильтрации в количестве менее 1 лимфоидного фокуса в 4 мм, третьему – соответствует выявление полноценного 1 лимфоидного фокуса, четвертому – соответствует наличие 2 и более фокусов в 4 мм [28,132,190].

Однако было отмечено, что инфильтрация меньшей интенсивности встречалась и у здоровых [28,130] пересмотрели критерии, предложенные в 1966 году Chisholm – Mason, и были признаны диагностически значимыми 2 и более фокусов на площади 4 мм в четырех железистых дольках (что соответствует 4-му классу по шкале Chisholm – Mason). Эта группа авторов рекомендовала обязательное проведение биопсии малых слюнных желез для подтверждения истинной ксеростомии при БШ и СШ. Далее Т. Norgaard (1995) усовершенствовал шкалу морфологических изменений в малых слюнных железах при СШ, в соответствии с которой 0 класс оценивался как норма; 1-й класс (1+) характеризовался при наличии одного или двух кругло-клеточных фокуса (лимфоциты, гистиоциты и плазматические клетки); 2-й класс (2+) устанавливался при наличии трёх и более фокусов; 3-й класс (3+) определялся при наличии диффузной круглоклеточной дольковой инфильтрации, с частичной деструкцией ацинарной ткани, с отсутствием или наличием фиброза; 4 класс (4+) диффузная круглоклеточная инфильтрация с отсутствием или наличием фиброза,

полностью разрушающая железистую структуру [28,142,193]. Только 2-й, 3-й, 4-й классы рассматриваются в данной классификации как диагностически значимые для СШ [28]. Перечисленные классификации в дальнейшем претерпели множество дополнений. И.В. Гайдук (2005) предложил считать диагностически значимым проявление фокуса воспаления в количестве 1 в 4 мм². Этим дополнением пользовались многие авторы [23,28,101].

В работах И.С. Перминовой (1981, 1983), И.В. Гайдука (2005) обращалось внимание на состояние концевых отделов, протоков, соединительнотканых прослоек, при морфологическом исследовании биоптатов малых слюнных желёз [28,70,71]. В паренхиме железы и протоках учитывалась атрофия и дистрофия эпителия, расширение концевых отделов протоков и деструкция их стенок, утолщение базальных мембран, пролиферация миоэпителиальных клеток. В строме определялось мукоидное набухание в соединительной ткани и фибриноидные изменения, склероз. Лимфоидная инфильтрация оценивалась по степеням: очаговая, очагово-диффузная, при которой рядом с долькой полностью замещённой лимфоидной тканью может располагаться относительно здоровая долька и диффузная – почти полностью замещающая ткань железы. Автор оценивал ядерную патологию клеток инфильтрата, клеток ацинарной ткани и протоков. На основании полученных данных была предложена клинико-морфологическая классификация, где были выделены стадии процесса: начальная, выраженная и поздняя [23,28,53,70,71,76,80,100,101].

Так, при морфологическом исследовании малых слюнных желёз у больных СШ с РА наиболее характерным признаком являлось увеличение объёма соединительнотканых прослоек за счёт мукоидного набухания, фибриноидных изменений и склерозирования. Изменение сосудов носило характер продуктивных васкулитов. Особенностью морфологической картины СШ с СКВ являлись периваскулярные лимфоидные инфильтраты, геморрагии. Ядерная патология была обнаружена в клетках эпителия ацинусов, протоков и лимфоидного инфильтрата в 50% случаев [28,70].

Лимфоидная инфильтрация коррелировала с клинической стадией заболевания. Для начальной стадии было характерно утолщение соединительнотканых прослоек и базальных мембран протоков, периваскулярные лимфоидные инфильтраты, геморрагии. В концевых отделах преобладали дистрофические процессы с образованием кист. Протоки были расширены с атрофией эпителия, отмечалась пролиферация эпителия и миоэпителия [28,53,80].

Ведущим морфологическим признаком в поздней стадии был склероз и фиброз, замещающий ткань слюнной железы, лимфоидный инфильтрат был в стадии распада, в отдельных дольках был диффузным. Степень лимфоидной инфильтрации возрастала от начальной стадии к поздней в железе. Очагово-диффузная и диффузная инфильтрация характеризовала выраженную и позднюю стадии в 54,5% случаев. Лимфоидная инфильтрация малых слюнных желёз при СШ в сочетании РА, СКВ и ССД была выражена в меньшей степени на фоне чем при БШ. Однако процессы дезорганизации соединительной ткани у них преобладали над лимфоидной инфильтрацией. Так, при СШ с СКВ дезорганизация соединительной ткани и продуктивные васкулиты отмечены в 100%, и одинаково часто обнаруживались во всех стадиях.

Так же ряд авторов предложил клинико-морфологическую классификацию изменений в малых слюнных железах [23,28,70,100,101,151]. На фоне умеренно выраженных клинических проявлений СШ у пациентов в сочетании с хроническим активным гепатитом, в биоптатах малых слюнных желёз автор отмечал умеренную лимфоплазмоцитарную инфильтрацию по ходу выводных протоков, с незначительным распространением инфильтрата на единичные ацинусы. Среди клеток эпителия протоков и эпителия ацинусов обнаруживались лимфоциты-киллеры. В этих ацинусах количество слизистого секрета уменьшалось. Определялось слабое свечение IgG в эпителии выводных протоков и отдельных серозных и слизистых ацинусах в 4 из 6 наблюдений. Свечения фибрина и комплементреактивных структур не обнаружено. С возрастом отмечалось значительное увеличение слизистых ацинусов и увеличение объёма соединительной ткани [28,53,70,71,156].

При проведении морфометрического исследования биоптатов малых слюнных желёз не дифференцируются изменения при БШ и СШ, автор объединила их в одну группу паренхиматозных сиалозов [28,43]. После анализа данных было получено: уменьшение ацинусов в начальной стадии до $70,41 \pm 1,32$, в клинически выраженной стадии – $39,14 \pm 42,1$, в поздней стадии – $8,01 \pm 1,17$ (в группе контроля их количество было $90,4 \pm 0,39$); появление лимфоидного инфильтрата – в начальной стадии $10,71 \pm 2,34$, в клинически выраженной – $28,36 \pm 3,18$, в поздней стадии – $55,73 \pm 2,31$ (в группе контроля – $0,55 \pm 0,1$); в начальной стадии расширение центрацинозных протоков, просвет которых составил $4,44 \pm 0,97$, в клинически выраженной стадии – $1,77 \pm 0,91$, в поздней стадии просветы центрацинозных протоков не были выявлены (в контроле $1,475 \pm 0,146$). В начальной стадии в биоптатах у пациентов было обнаружено в 7 раз больше соединительной ткани, чем у группы контроля – $7,22 \pm 1,17$, в клинически выраженной – $13,01 \pm 0,86$, в поздней стадии склеротические изменения носили распространённый диффузный характер и были выражены в 10 раз больше, чем в начальной стадии $72,2$ (в группе контроля $0,125 \pm 0,075$) [28,129,132,223].

И.В. Гайдук (2005), В.И. Васильев (2017) применили повторное проведение биопсии малой слюнной железы через шесть и более лет у больных СШ используя морфометрический метод [23,28,223]. При первично взятой биопсии получено: слизистых желёз 26%, серозных – 12%, протоков – 4%, лимфоцитов и плазматических клеток – 16%, соединительной ткани – 35%. При повторном исследовании авторы отмечали увеличение количества лимфоцитов и плазматических клеток, объёмной доли протоков [28]. Не было информации о состоянии ацинусов смешанных слюнных желёз.

Усовершенствованную электронно-микроскопическую аппаратуру при исследовании биоптатов малых слюнных желёз при БШ и СШ использовали И.В. Гайдук, М.Л. Павлова и другие [28,53,69,80].

Также у вышеперечисленных авторов прослеживается чёткая морфологическая картина стадийности от начальной стадии к поздней, которая соотносилась с клиническими стадиями заболевания [28,53,69, 80].

Описывая изменения в биоптатах малых слюнных железах у больных с различными формами хронического сиаладенита в клинически выраженной и поздней стадиях, авторы отмечали сходство морфологической картины у больных СШ [2,5,28,69,78,88]. Обширная лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы, дистрофические и атрофические изменения части клеток концевых отделов протоков, склероз стромы и др., а также имелась прямая зависимость между клинической стадией процесса и степенью выраженности морфологических изменений. При хроническом сиаладените происходят не значительные изменения в железе, поражаются единичные участки, что используется в качестве дифференциальной диагностики. А при СШ изменения малой слюнной железы поражение тотальное, с необратимыми поражениями, как части, так и полной потерей структуры железы.

Некоторые авторы отмечали сходство поражения малых слюнных желёз, при СШ в сочетании с РА и при БШ [2,20,28,69,100,101]. В случаях, когда клеточная инфильтрация органа была незначительна, она локализовалась преимущественно в зоне концевых отделов протоков железы, возможно, протоки желёз могли быть кистообразно расширены имеющимся слизистым секретом [28]. Плазмоциты являлись доминирующими клеточными формами инфильтрата, также большое количество тканевых базофилов, с имеющимися признаками дегрануляции. Встречались единичны нейтрофильные лейкоциты. Выраженная инфильтрация характеризовалась повсеместной дегрануляцией, образуя вокруг протоков муфты, но не проникая в эпителий. Также авторами отмечалось наличие вторичных лимфоидных фолликулов, они располагались среди ацинусов или рядом с протоками. Вокруг протоков и концевых отделов малых слюнных желез был отмечен периваскулярный, а также расположенный диффузный склероз в виде утолщённых гиалинизированных базальных мембран при СШ в сочетании с СКВ. А также имелась ассоциация с известным симптомом «проволочных петель» в клубочках почек у больных с волчанкой. Сосудистая сеть выглядела редуцированной. Наблюдались признаки плазматического пропитывания, центральный хроматолиз и бледная окраска ядер, кариорексис в стенках сосудов.

Очаговые инфильтраты состояли из лимфоцитов, макрофагов и плазмоцитов и находились преимущественно периваскулярно [61,70,71]. Определялись клетки с центральным хроматолизом. Имелось сужение выводных и исчерченных протоков, встречалось уменьшение эпителиоцитов.

Многие авторы считают, что для гистоморфологического диагноза сиалоза решающим критерием является увеличение ацинарного диаметра. Диаметр ацинусов при норме 30–40 мкм, а при сиалозе составляет 35–100 мкм [20,21,28]. Показано, что секреторные отделы в МСЖ были расширены при БШ, хроническом паренхиматозном паротите и хроническом интерстициальном [20,28]. В поздних стадиях заболевания средний ацинарный диаметр малых слюнных желез становятся таким же, как в контроле или уменьшается, что связывали с процессами атрофии. При хроническом паренхиматозном и хроническом интерстициальном паротитах протоки были расширены как в малых, так и в больших слюнных железах. Ещё отмечали, что в МСЖ при БШ, ХПП и в меньшей степени при ХИП развивается картина иммунного воспаления с преобладанием реакции гиперчувствительности замедленного типа, с лимфоидномакрофагальной инфильтрацией ткани первоначально в зоне протоков, далее с переходом на концевые отделы [28].

Были рассмотрены биоптаты малых слюнных желёз пациентов с РА без СШ в зависимости от степени активности основного заболевания [28,69]. У этих больных определялось долькового строения железы и её сохранность, независимо от степени активности заболевания. Автор отметил наличие очагового лимфоидного инфильтрата (до 50 клеток) [69], уменьшение количества белковых полулуний, дистрофию внутрижелезистых протоков и эпителия ацинусов, дистрофию междольковых протоков была незначительной. Склероз и липоматоз стромы наблюдался в одном случае у больных со второй степенью активности и в одном препарате – с третьей степенью. Автором была применена полуколичественная оценка инфильтрата и было констатировано, что изменения в МСЖ больных РА, являлись проявлением дистрофии, поэтому они рассматривались, как сиаладеноз. Не был описан состав инфильтрата, не отмечена локализация периваскулярная или перидуктальная. Также автор провел

морфологическое исследование 10 биоптатов МСЖ, больных с СКВ без наличия СШ. Были отмечены умеренное снижение секреции и дистрофические изменения ацинусов. В 40% случаев отсутствовали вставочные протоки, а в 60% – отмечались их дистрофические изменения. Имелась дистрофия эпителия выводных протоков и реактивная пролиферация, крупные протоки были расширены. Очаговая лимфоидная инфильтрация была (до 30 клеток). Инфильтрат не был агрессивен по отношению к протокам. В 3 препаратах присутствовал склероз стромы, фиброз был в 9, липоматоз – в 6, геморрагии – в 5 препаратах.

В последующих наблюдениях отмечались воспалительные процессы в малых слюнных желёз при ревматоидном артрите и системной красной волчанке. Авторы не нашли описания такой нозологической формы в имеющейся на данный момент классификации воспалительных заболеваний слюнных желёз [28,62]. Тогда был предложен термин воспаление малых слюнных желёз (*sialadenitis minoris*) и уточнение в зависимости от локализации: *labiales*, *buccales*, *palatinae*, *linguales* и т.д [28,141].

Далее предложено считать единственным надёжным диагностическим критерием ксеростомии при СШ очаговый сиаденит в малых слюнных железах [28,224]. Были выделены 4 группы, при обследовании 362 биоптатов больных с подозрением на СШ. В 1-ю группу входили больные с единичными фокусами воспаления > 1. Состав фокусов – мононуклеарные клетки, преимущественно лимфоцитов, в количестве от 50 до нескольких тысяч. Лимфоидные инфильтраты замещали паренхиму полностью, расположенные на отдалении от фокусов, ацинусы, выглядели не изменёнными. Однако у 5% пожилых пациентов выявлялись очаги фиброза и атрофии паренхимы. Внутри инфильтратов протоки были изменены в виде гиперплазии, метаплазии, истончения эпителия [28]. Только в одном случае эпителиальные островки выявлены. Было указано, что этот признак характерен для околоушных и поднижнечелюстных слюнных желёз. Из числа обследованных 72% больных предъявляли жалобы на сухость в полости рта, 74% имели снижение стимулированной секреции из ОСЖ. Во 2-й группе определялась интерстициальный фиброз и выраженная атрофия, замещающая

паренхиме или её липоматоз, а также разобщенные воспалительные клетки, фокусы воспаления редки [24]. Протоки расширены. В этой группе пожилые пациенты отсутствовали. В 3-ю группу были включены больные с незначительными разрозненными инфильтратами из плазматических и лимфоцитов, без изменений ацинусов и протоков или с незначительными изменениями. В 4-ю группу входили больные с симптомами других заболеваний. Наличие фокусов равно 1 было определено как переходное состояние, связанное с вероятным СШ. А количество фокусов воспаления больше 1, расценивалось как неспецифическое воспаление или норма.

В последующем исследовании установил, что эпителиальные островки при СШ состоят из темных, светлых, промежуточных и чешуйчатых метапластических клеток [28,168,190]. В области периферии островков определялось незначительное число миоэпителиальных клеток, которые контактировали с базальной мембраной ацинуса. Таким образом, исследование продемонстрировало происхождение этих островков из эпителиальных клеток. Миоэпителиальные клетки на периферии находились до гиперплазии эпителия.

Авторы указывают, что встречаемость очагового сиаладенита при БШ и СШ выше (58%) в биоптатах подъязычной слюнной железы было значительно, чем в малых слюнных железах [28]. Таким образом, по мнению многих авторов, биопсия подъязычной слюнной железы является более информативным, но менее специфичным методом, чем биопсия МСЖ, что показывает некоторое запаздывание изменений в МСЖ по сравнению с большими.

Получено сообщение, что вокруг питающих сосудов железистой долики при СШ преимущественная локализация мононуклеарных клеточных инфильтратов, миоэпителиальных островков (лимфоидные псевдофолликулы на месте ацинарной ткани) [28,53,61,84]. Имеются данные, что мононуклеарные инфильтраты, в основном, состояли из Т-клеток ($CD4 > CD8$), В-клеток и плазматических клеток. Деструкция железистой ткани протекала главным образом в клетках ацинусов и протоков вокруг центральных кровеносных сосудов. На периферии долек её отмечалось намного меньше. Картина центрально-лобулярной деструкции связывалась

также с большим количеством лимфоцитарных инфильтратов в центре дольки, что предполагало привлечение лимфоцитов в данный участок путем молекул адгезии, возможно, что лимфоциты являлись определяющим звеном в деструкции железистой ткани [84].

У больных с СШ сиаладенит характеризуется Т-клеточной инфильтрацией, имеющих фенотип хелперов и повышенное проявление HLA-DR антигенов как на лимфоцитах, так и на эпителиальных клетках [84,191]. Впервые применили изучение биоптатов малых слюнных желёз у больных РА с целью выявления патологии сосудов микроциркуляторного русла [28,143]. Оценивалось состояние сосудистого русла (капилляров и венул). У 92% больных РА с системным васкулитом определялись воспалительные изменения сосудов, у 20% пациентов без проявлений системного васкулита и у 8% – контрольной группы. Авторы констатировали поражение сосудов микроциркуляторного русла выражавшееся: отёком сосудистой стенки, периваскулярного инфильтрата, С3-фракции комплемента в стенке сосуда, отложения фибрина, отложения IgM, IgG, IgA. Некротизирующие васкулиты не выявлялись, авторы связывали это с отсутствием артерий мышечного типа в биоптатах малых слюнных желёз. Периваскулярный инфильтрат мог состоять из полиморфноядерных лейкоцитов, или лимфоцитов или эозинофилов. Полуколичественную оценку инфильтрата оценивали по шкале [28,61,168,190,212]. Авторы представили данные, где инфильтраты локализовались только вокруг сосудов и в перидуктальных и периацинарных пространствах не определялись. Таким образом, диагностировался только васкулит, а связи с СШ не отмечалось. Эта же группа авторов установила участие иммунных комплексов, активированного комплемента, ревматоидного фактора и в патогенезе васкулита. Фактор Виллебранта и антитела к эндотелиальным клеткам являлись маркёрами активности процесса. Выявлены ICAM-1, E-селектин и фактор некроза опухоли в процессе развития васкулита при РА [28].

Таким образом, систематизируя многочисленные данные литературы анализ морфологических изменений в биоптатах малых слюнных желёз при БШ и СШ показывает, что морфологическим критерием является лимфогистоцитарная или

лимфоплазмноклеточная инфильтрация, которая в зависимости от количества и стадии заболевания, приводит к методичному разрушению секретирующей паренхимы. Провоцирующим фактором начала заболевания возможно принадлежит инфицированной вирусами и бактериями паренхимы железы, что в дальнейшем приводит к изменению её структуры и замещению ацинарной ткани фиброзом и склерозом.

1.6. Лекарственные препараты, используемые при лечении БШ и СШ

БШ и СШ – это системные аутоиммунные заболевания, характеризующиеся различным спектром полиорганной патологии. При этом наблюдаются два основных аутоиммунных процесса: В-клеточная гиперреактивность, которая проявляется поликлональной В-клеточной активацией и/или олиго-моноклональной В-клеточной экспансией, и очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация экзокринных желез [23,24,28,56,59,63].

Данная патология требуют дальнейшего совершенствования специализированной лекарственной помощи и использования инновационных технологий в лечении больных.

Существенные изменения в лечении РЗ связаны с активным внедрением в клиническую практику новых биологически активных препаратов, цитостатиков, действие которых направлено на некоторые компоненты патогенеза и благоприятно изменяет течение заболевания [8,11,12,56,59,83,106,110,137,142]. Успешное использование два десятилетия назад химерных моноклональных антител для лечения РЗ открыло новую эру терапии с применением биофармацевтических препаратов. Их применение быстро распространилось, а положительный успех в лечении привел к появлению других форм моноклональных антител: рекомбинантных молекул рецепторов и цитокинов.

Применение вышеперечисленных препаратов повышает эффективность лечения РЗ и других аутоиммунных заболеваний [11,12,138,222,225]. Биологические препараты (антиВ-клеточные агенты, блокатор рецептора IL-6,

ингибиторы ФНО, блокатор костимуляции Т-лимфоцитов) с различным механизмом действия имеют сходную клиническую эффективность [56,59,106].

Также для лечения РЗ часто используются ГК. ГК оказывают мощное действие на развитие и гомеостаз иммунной системы. В физиологических дозах эти препараты модулируют селекцию тимоцитов, регулируют иммунный опыт посредством изменения секреции цитокинов. В фармакологических концентрациях ГКС предотвращают или отменяют развитие воспаления и иммунологических опосредованных процессов путем подавления миграции лейкоцитов в зону воспаления, модуляции функциональной активности лейкоцитов, эндотелиальных клеток (ЭК) и фибробластов, ингибирование синтеза и цитотоксических эффектов гуморальных медиаторов воспаления. Основной молекулярный механизм, лежащий в основе биологической активности ГК-регуляция экспрессии ряда генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. Однако при их применении показано дозозависимое возникновение риска нежелательных реакций, в частности некоторых оппортунистических инфекций, что учитывают при определении стратегии стероидной терапии [14,59,82,89].

К наиболее часто встречающимся и опасным осложнениям, развивающимся на фоне приема иммуносупрессивной и ГК терапии, относятся инфекции [14,36,145,167], вызываемые главным образом, условно-патогенной микрофлорой организма [36,41,207,219].

Вопрос, является ли прямое воздействие цитостатиков на биологические свойства микроорганизмов и состояние микрофлоры макроорганизма остаются наименее изученными.

Таким образом складывается вывод, что несмотря на существенный прорыв в изучении этиологии, патогенеза и терапии ревматических заболеваний, достигнутый в конце двадцатого века, остается ещё много нерешенных проблем в диагностике, лечении и профилактике БШ и СШ. Одной из многих нерешенных проблем остается взаимоотношение макро и микроорганизма с дисбалансом иммунной системы. Диагноз БШ и СШ должны складываться из комплекса клинических, лабораторных и инструментальных исследований,

усовершенствование и дополнение которых необходимо для улучшения диагностики этой патологии.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных

Перспективное, комплексное, стоматологическое обследование проведено 224 пациентам, находившимся на обследовании и лечении в клинике НИИ ревматологии РАМН в период с 2014 по 2019 гг.

Диагноз основного ревматического заболевания был достоверным и установлен ревматологом на основании соответствующих критериев [23,66].

После постановки диагноза БШ и СШ пациенты ежегодно проходили амбулаторное обследование и при необходимости проходили стационарное обследование в НИИ ревматологии РАМН.

Основную группу обследуемых составили 85 пациентов с БШ, группу сравнения составили 139 пациентов с СШ (РА+СШ – 49; СКВ+СШ – 52; ССД+СШ – 38).

Таким образом, в исследовании приняли участие 224 пациента. Общая характеристика больных в зависимости от нозологической формы, пола, возраста и длительности заболевания представлена в Таблицах 1,2 (а,б).

Таблица 1 – Распределение больных основной группы в зависимости от характера заболевания и пола

Диагноз	Мужчины		Женщины		Количество пациентов	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Болезнь Шегрена (БШ)	2	3	83	93	85	37,95
Синдром Шегрена и ревматоидный артрит (СШ + РА)	1	2	48	98	49	21,88
Синдром Шегрена и системная красная волчанка (СШ + СКВ)	5	10	47	89	52	23,21
Синдром Шегрена и системная склеродермия (СШ + ССД)	1	3	37	98	38	16,96
Всего	9	4,02	215	95,98	224	100

Таблица 2(а) – Характеристика пациентов болезнью и синдрома Шегрена по возрасту

Диагноз	Возраст Means	Пациенты N	Возраст Std.Dev.	Возраст Minimum	Возраст Maximum	Возраст Q25	Возраст Median	Возраст Q75
БШ	58.85714	84	12.36410	32.00000	88.00000	52.00000	61.00000	68.00000
РА+СШ	58.18367	49	14.79819	15.00000	87.00000	53.00000	60.00000	65.00000
СКВ+СШ	44.19231	52	13.49806	18.00000	72.00000	32.00000	45.00000	55.00000
ССД+СШ	55.39474	38	16.27058	18.00000	82.00000	49.00000	59.00000	65.00000

Таблица 2(б) - Характеристика пациентов болезнью и синдрома Шегрена по длительности заболевания

Диагноз	Длит заб Means	Пациенты N	Длит заб Std.Dev.	Длит заб Minimum	Длит заб Maximum	Длит заб Q25	Длит заб Median	Длит заб Q75
БШ	9.37647	85	4.98086	3.000000	31.00000	7.000000	8.000000	11.00000
РА+СШ	8.22449	49	4.66487	3.000000	29.00000	5.000000	8.000000	9.00000
СКВ+СШ	9.67308	52	5.51192	3.000000	26.00000	6.000000	9.000000	12.00000
ССД+СШ	9.97368	38	5.15430	3.000000	27.00000	7.000000	9.000000	10.00000

Как видно из выше представленных данных, среди наблюдавшихся больных обеих групп отмечено явное преобладание женщин (215 женщин и 9 мужчин). В подгруппах БШ и РА+СШ, ССД+СШ преобладали лица более старшего возраста 61[52-68]; 60 [53-66]; 59 [49-65], а в подгруппе СКВ+СШ пациенты были значительно моложе 45 [32-55], что совпадает с аналогичными исследованиями других авторов [10,28].

Иммунологическое исследование крови и слюны проводилось в лаборатории иммунологии НИИ ревматологии РАМН и включало определение IgM РФ методом латекс-агглютинации, анти-Ro/La методом непрямой иммунофлюоресценции на Her2 клетках [6,65,102,157].

Обследование офтальмологом, включающее осмотр, проведение теста Ширмера, определение времени образования «сухих пятен» на роговице, окраска бенгальским розовым и флюоресцеином эпителия конъюнктивы и роговицы с последующей биомикроскопией, УЗИ слёзных желёз у ряда больных, проводилось научным сотрудником Института глазных болезней РАМН, к.м.н. Т. Н. Сафоновой. Выявленные функциональные нарушения слёзных желёз, а также морфологические изменения эпителия конъюнктивы и роговицы оценивались

согласно отечественным критериям БШ/СШ 2001 г. [23,28,101,103]. Согласно предложенной классификации, к начальным проявлениям сухого кератоконъюнктивита относили блефароконъюнктивит и эпителиальную дистрофию роговицы I степени на фоне снижения секреции I степени. Выраженную стадию СКК при наличии эпителиальной дистрофии роговицы II, III степени и снижении секреции слезы II, III степени. Поздняя стадия СКК характеризовалась нитчатым или булезнонитчатым кератитом с глубоким ксерозом роговицы при снижении секреции III степени.

2.2. Общие методы стоматологического обследования

Стоматологическое обследование проводилось по общепринятой методике. На момент осмотра выясняли жалобы на наличие или отсутствия сухости во рту и глазах, наличие обострений хронического паротита (однократно или многократно), учитывали изменения иммунологического статуса и данные стоматологического обследования. Обращали внимание при внешнем осмотре на конфигурацию и выражение лица, состояние кожных покровов, их цвет, эластичность, наличие высыпаний, пятен, учитывали их симметричность, локализацию.

При внешнем осмотре и пальпации определяли размер околоушных слюнных желез у больных всех групп, участвующих в обследовании: отсутствие увеличения (анатомическая норма, незначительное увеличение и значительное увеличение).

Проводилась оценка состояния красной каймы губ (цвет, целостность, наличие сухости, чешуек, заед в углах рта и т.д.)

Осмотр рта начинали с исследования слизистой оболочки. Оценивался её цвет, блеск, увлажненность, целостность, наличие отека по отпечаткам зубов на слизистой оболочке щёк и боковой поверхности языка. Определяли наличие скопления слюны на дне рта, под языком «слюнного озера», путем легкого массирования подчелюстных слюнных желез. Быстрое и полное заполнение подъязычного пространства слюной после двукратного массирования считается «достаточным», «умеренным» считается уменьшение накопления «озера» при том же времени

массирования, «малое» – количество слюны сокращается и границы «озерца» находятся ниже выводных протоков подчелюстных слюнных желез, «скудное» – из протоков выделяется капля секрета. Сухость слизистой оболочки оценивали по прилипанию шпателя к слизистой щеки и спинки языка. Обращали внимание на состояние устьев выводных протоков слюнных желез [2,28,69,90,100,101].

Изучалось состояние сосочков языка и рельефа (складчатость, отёк, гиперемия, его сглаженность вплоть до полного отсутствия сосочков «полированный» язык, инфильтрация, эрозии, язвы, рубцы). Подвижность уздечки языка.

При осмотре зубных рядов учитывали расположение дефектов зубов и зубных рядов, отсутствие зубов (КПУ). Патологической стираемости эмали оценивалась как патологическая стираемость зубов по плоскости, протяженности и глубине, а также форме поражения. По плоскости стираемость классифицируют на вертикальную форму стираемости тканей зубов, горизонтальную и смешанную. По распространенности процесса принято классифицировать генерализованную и ограниченную (локализованную). Оценивали подвижность зубов, сохранность пародонта, выявляли локализацию и характер налета и зубных отложений, состояние прикуса, наличие окклюзионной дисфункции, других деформаций твёрдых и мягких тканей лица. Для объективной оценки состояния индивидуальной гигиены рта использовали индекс гигиены Грин –Вермильона (ОНИ-S): 0- отсутствие зубного камня, 1-наддесневой зуной камень покрывает $1/3$ поверхности коронки зуба; 2-от $1/3$ до $2/3$; 3- более $2/3$, наличие поддесневого зубного камня. Распространенность и интенсивность воспалительных заболеваний пародонта оценивали с помощью пародонтального индекса Russel (ПИ). рН среда ротовой полости определялась универсальной индикаторной бумагой рНSCAN 22.7 – 10.0 с шагом 0,2-0,4. Обобщая вышеизложенное, оценивалось здоровье органов и тканей полости рта.

2.3. Специальные методы обследования пациентов

2.3.1. Сиалометрия – секреторная функция околоушных желёз

Функцию околоушных желез оценивали по методике Симоновой М.В. (1982), проводимой в клинико-диагностическом центре в НИИ ревматологии РАМН. Исследование проводилось строго натощак, для забора слюны использовали капсулы Красногорского – Сазама. Капсула состоит из прочной пластмассы и имеет две камеры. Внешняя часть капсулы служит для прикрепления к слизистой оболочке, во внутреннюю камеру поступает секрет околоушной слюнной железы и стекает в градуированную пробирку (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Капсула Красногорского – Сазама (для сбора секрета)

Стимулятором слюноотделения служит 3%-й раствор аскорбиновой кислоты, протоковый секрет собирали в течение 5 минут при периодическом стимулировании, с момента появления первой капли из трубочки в пробирку засекают время (Рисунок 2).

Визуально оценивали количество полученного секрета и определяли наличие в нем воспалительного осадка в виде тяжей и комочков слизи (Рисунок 3).

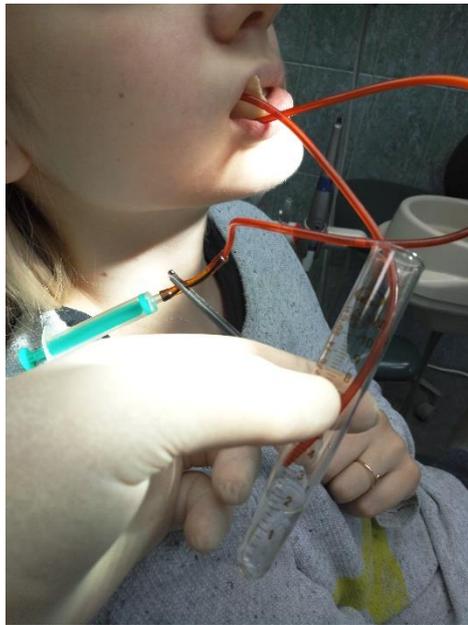


Рисунок 2 – Сиалометрия при помощи капсулы Красногорского– Сазама



Рисунок 3 –Визуальная оценка количества и качества секрета

Секреторную активность из ОСЖ трактовали, как снижение 1-й степени от 2,0–2,4 мл, 2-й степени то 0,6–1,9 мл, 3-й степени от 0–0,5 мл [2,39,28,69,67,90,92,97,100].

При помощи сиалометрии сравнивали функцию ОСЖ у больных БШ (болезнью Шегрена) и с группой СШ+ИВРЗ (синдром Шегрена + иммуновоспалительные ревматические заболевание).

Данная методика позволяла оценить количество и характер секрета (физиологическую функцию), но не способна оценить состояние функционирующей паренхимы ОСЖ.

2.3.2. Сиалография – рентгенологические методы исследования

Была проведена сиалография всем пациентам, участвующим в обследовании.

Перед началом исследования проводили зондирование протоков слюнных желез, применяя набор слюнных зондов. При зондировании определяли направление хода протока слюнной железы, наличие сужения, или присутствие в протоке инородного тела, место его расположения.

Контрастное вещество йогексол (Омнипак™ 350 мг йода/мл, ДжиИ Хэлскеа Ирландия Лимитед) вводили в проток слюнной железы (околоушной и/или поднижнечелюстной) при помощи специальной пластиковой канюли. Вводили 1,5–2,5 мл контраста (Рисунок 4).

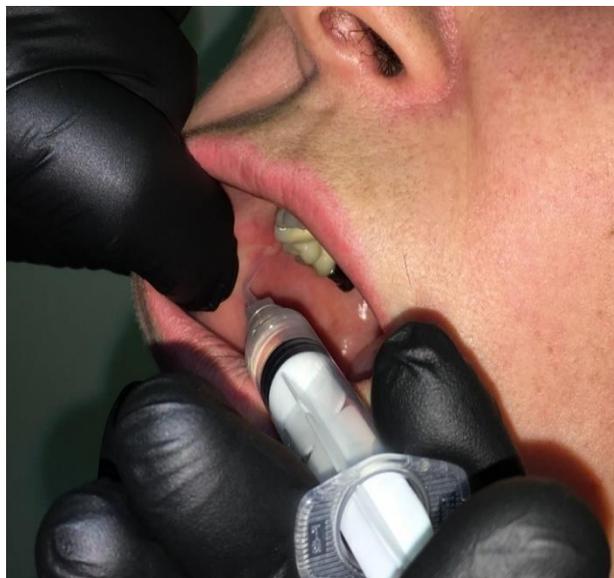


Рисунок 4– Введение контрастного вещества в Стенонов проток

Рентгенографию проводили в прямой и боковой проекции.

Оценку снимков проводили самостоятельно, сиалографические стадии определяли по предложенной классификации Ромачёвой И.Ф (1976) и Симоновой

М.В. (1982). Оценивали состояние паренхиммы по равномерности заполнения, наличие в ней полостей; наличие облачков и пятен контрастного вещества, а также состояние протоков I, II, III и IV порядков.

Особое внимание обращали на признаки проницаемости тканей железы для контрастного вещества, который выражался в виде нечеткости границ протоков. Данная картина расценивается патогномоничной для сиаладенита при болезни и синдроме Шегрена в отличии от сиаладенита как самостоятельного заболевания.

Сиалографические стадии болезни и синдрома Шегрена: начальная-пятнистость рисунка паренхимы, повышенная проницаемость стенок протоков малого калибра и полости до 1мм, отсутствие контрастирования протоков 4-5 порядка, околушный проток в основном без изменений. Выраженная – пятнистость рисунка паренхимы железы или паренхима железы отсутствует, а вместо неё определяется множество мелких и средних сиалоектазий от 1 до 5мм, протоки имеют нечёткие и неровные контуры, не контрастируются протоки 2-3 порядков. Главный выводной проток может быть расширен и иметь нечеткие контуры. Поздняя- выявляются сиалоектазии более 5 мм, которые могут сливаться, образуя полости типа «каверн». Протоки железы не контрастируются. При преобладании признака нечёткости контрастная масса заполняет сохранившиеся протоки железы, определяется в окружающих тканях, структура железы напоминает «пылающую ветку». Во всех стадиях полости (сиалоектазии) могут иметь чёткие контуры.

2.3.3. Морфологические методы исследования

Биопсию малых слюнных желёз в начале исследования провели 224 (100%) пациентам под инфльтрационной анестезией 2%-м раствором лидокаина – 1,0 мл. Разрез слизистой оболочки нижней губы осуществляли параллельно пучкам круговой мышцы рта размером 1 см горизонтально. Для гистологического исследования из подслизистого слоя тупым путём выделяли 4-5 малых слюнных желёз. Целостность мышечного слоя не нарушалась. Рана наглухо ушивалась

кетгуттом. Назначались ротовые ванночки антисептиком. Заживление проходило первичным натяжением [2,28,69,90,92,97,101].

Материал фиксировали в смеси 10% нейтрального формалина и 70° спирта в соотношении 1:1. После фиксации материал дегидратировали и заливали в парафин по общепринятой методике (Меркулов Г. А., 1989, Раденска-Лоповок, С. Г., 2023). Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизон, гистохимический метод включал PAS-реакцию на нейтральные мукополисахариды с ферментативным контролем амилазой.

В морфологической лаборатории ФГБНУ РАМН оценка биоптатов проводилась д.м.н. С.Г. Раденска –Лопавок и складывалась из комплексной оценки изменений всех структур железистой ткани:

- *протоков*: дистрофия эпителия, утолщение базальной мембраны, расширение внутридольковых и междольковых протоков, пролиферация эпителия, пролиферация миоэпителия, деструкция стенки, миоэпителиальные островки;
- *стромы*: склероз – перидуктальный, периваскулярный, диффузный; гиалиноз;
- *ацинусов*: атрофия ацинусов, гибель ацинусов, кистозное расширение, дистрофия эпителия;
- *«болото» секрета* – разрушение ацинусов с выходом секрета в строму;
- *наличия лимфоидной инфильтрации*: междольковая, внутридольковая, проникновение клеток инфильтрата в стенку протока;
- *характер инфильтрата*: очаговый, очагово-диффузный, диффузный;
- *клеточный состав*: плазматические клетки, лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги;
- *изменения сосудов*: спазм сосудов, уменьшение или увеличение их количества, некроз сосудистой стенки, плазменное пропитывание стенки, склероз сосудов, наличие, отсутствие и характер *васкулита*: продуктивный, продуктивно-деструктивный, деструктивный [28,61].

Определяющим морфологическим признаком синдрома и болезни Шегрена является лимфогистиоплазматитарная инфильтрация. Полуколичественную оценку

изменений в малых слюнных железах проводили подсчётом количества клеток в очаге воспаления при увеличении $\times 400$. Очаг определялся как скопление больше 50 лимфоидных клеток в поле зрения. Указанные изменения должны быть не менее чем в трёх дольках, во всех пяти железах.

При начальной стадии изменений при синдроме и болезни Шегрена была характерна: очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация (от и более 50 клеток в очаге), расширение протоков и ацинусов, частичное разрушение ацинусов и протоков с выходом слизи в строму. Умеренный периваскулярный и перидуктальный склероз. Атрофия и дистрофия паренхимы.

Для выраженной стадии при синдроме и болезни Шегрена характерна: очагово-диффузная инфильтрация, при которой рядом с долькой, полностью замещённой лимфоцитами, могла находиться относительно сохранная долька. Значительное «заболачивание, ослизнение» стромы с разрушением протоков и ацинусов. Выраженный перидуктальный, периваскулярный склероз. Исчезновение белковых полулуний, атрофические и дистрофические изменения ацинусов и протоков.

Поздняя стадия при синдроме и болезни Шегрена характеризовалась: диффузной инфильтрацией, полностью замещающей железистую ткань, с значительным склерозом стромы [28,76,80,101]. Инфильтрация, которая не имела характера распространённости и количество лимфогистиоцитов в поле зрения меньше 50, трактовалась как хронический сиаладенит, сиаладеноз при основном заболевании. Отсутствие инфильтрации и наличие лишь дистрофических изменений в ацинусах и протоках, при сохранном дольковом строении железы, определялось как сиаладеноз [28,69,71,80,100].

2.3.4. Метод цитологического исследования

Микроскопический метод исследования проводили в клинико-диагностический лаборатории ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (зав. – к.б.н. Л.И. Кашникова). Материалом для исследования служила собранная при сиалометрии

слюна. При невозможности забора слюны, если секрет густой, желеобразной консистенции, то его аккуратно забирали из устья протока железы щечками пинцета и делали тонкий мазок на предметном стекле. Высушивание, далее окрашивание мазка по Романовскому – Гимза. Подсчет клеток лейкоцитов и эпителия, а также типов эпителиальных клеток проводился с использованием специального поляризационного микроскопа Olympus CX31,

2.3.5. Иммунологические методы исследования слюны

Проточная цитофлуориметрия

Проточная цитометрия позволяет оценить количественную и функциональную характеристику клеток:

- поверхностные антигены;
- внутриклеточные цитоплазматические молекулы – цитокины, бактерицидные белки, сигнальные молекулы, белки цитоскелета;
- внутриклеточные ядерные молекулы (транскрипционные факторы, ядерные белки, ДНК и ее фрагменты, РНК, хромосомы, мембранный потенциал митохондрий, концентрация ионов Ca^{2+} , активность ферментов;
- оценка абсолютного числа $CD4^+$ Т-лимфоцитов для оценки активности ВИЧ.

Анализ различных субпопуляций лимфоцитов осуществляли в иммунологической лаборатории ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (зав. – д.м.н. Е. А. Александрова). Секрет направлялся в лабораторию только после того, как при цитологическом исследовании отмечалось наличие лимфоцитов в слюне тестируемых. Образцы паротидной слюны разводились 10-кратным объемом фосфатно-солевого буфера (ФСБ) с последующим центрифугированием при 500 g в течение 5 минут. После удаления супернатанта к осадку добавляли 50 мкл ФСБ.

В полученном растворе проводили иммунофенотипирование лимфоцитов методом многоцветной проточной цитофлуориметрии, включая определение процентного количества общей популяции Т-клеток ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$), Т-цитотоксических клеток ($CD3^+CD8^+$), естественных клеток

киллеров (CD3-CD56+) и В-клеток (CD3-CD19+). Использовались готовые коммерческие наборы мышиных моноклональных антител: CYTO-STAT tetraCHROME CD45-FITC/CD4-RD1/CD8-ECD/CD3-PC5 (“Beckman Coulter”, США) и CYTO-STAT tetraCHROME CD45-FITC/CD56-RD1/CD19-ECD/CD3-PC5 (“Beckman Coulter”, США) [6,22,63,157,188,227].

Оценку результатов пятицветного окрашивания лимфоцитов проводили на анализаторе NAVIOS (“Beckman Coulter”, США). Клеточные популяции идентифицировали с помощью программного обеспечения CXP (“Beckman Coulter”, США). При гейтировании по горизонтальной и вертикальной осям определяли процентное содержание Т, В-лимфоцитов и естественных клеток киллеров. Тестирование паротидной слюны проводили по той же схеме, что и сыворотки крови. Полученные результаты обрабатывали Statistica 10 (StatSoft Inc., USA).

Иммуноферментный анализ (ИФА)

В паротидной слюне у пациентов, имеющих изменения слюнных желез и секрета изучали концентрации антител SS-A/Ro, SS-B/La. Так как не существуют референсных значений нахождения данных антител в паротидной слюне, для определения нормативов были взяты образцы слюны 10 здоровых добровольцев из числа сотрудников института, не имеющих патологии СЖ (8 женщин и 2 мужчин). Антитела к SS-A/Ro, SS-B/La определялись методом ИФА с помощью коммерческих иммуноферментных наборов Orgentec (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия, спектрофотометр Tecan Sunrise, Швейцария). Тестирование паротидной слюны проводили по той же схеме, что и сыворотки [6]. При тестировании сывороток с помощью ИФА норма составляет ≤ 25 ЕД /мл (зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов). В группе здоровых доноров антитела SS-A/Ro, SS-B/La не определялись, данные, полученные при тестировании, взяты за норму.

Ревматоидные факторы (РФ)

К стандартным методам определения IgM РФ относится реакция агглютинации сенсibilизированных IgG частиц латекса (латекс-тест) или эритроцитов барана

(реакция Ваалер – Розе), определялся высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с помощью анализатора BNProSpec (Siemens, Германия). Количественные методы измерения IgM РФ рекомендуются в международных единицах (МЕ/мл) в сыворотке крови (иммунонефелометрия). Положительные результаты определения IgM РФ полуколичественными методами (латекс-агглютинация), даже в высоких титрах, всегда должны рассматриваться как низко положительные (А). Нормальный уровень IgM РФ при тестировании сывороток с помощью латекс-агглютинации составляет $\leq 1/40$, нефелометрии ≤ 15 МЕ/мл, ИФА ≤ 20 МЕ/мл [6]. Тестировании паротидной слюны проводили по той же схеме, что и сыворотки крови с помощью латекс-агглютинации. Паротидный секрет, собранный при сиалометрии доставляли в течение часа в иммунологическую лабораторию ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (зав. – д. м. н. Е. А. Александрова). В паротидной слюне у пациентов, имеющих изменения в ОСЖ и слюне, изучали концентрацию РФ, для определения нормативов были взяты образцы слюны 10 здоровых добровольцев из числа сотрудников института, не имеющих патологии СЖ (8 женщин и 2 мужчин). В группе здоровых доноров РФ не определялся, данные, полученные при тестировании, взяты за норму.

2.3.6. Культуральный метод

Культуральный метод является отличительной особенностью микробиологических (бактериологических) исследований.

Наличие культурального метода в клинической лаборатории дает основание для выделения бактериологического отделения. Главная составляющая культуральных методов – культивирование возбудителя на питательных средах, в организме лабораторных животных или на культурах тканей с целью выделения его в чистой культуре и последующей идентификации.

Рост инфекционного агента в культуре – единственный надежный показатель жизнеспособности патогена.

Для проведения бактериологического исследования у пациентов с стоматологической патологией материала забирали утром натощак, до процедуры

чистки зубов. В день взятия пробы обследуемый должен был воздержаться от чистки зубов, применения лекарственных препаратов и полоскания полости рта.

Забор бактериологического материал проводили при помощи стандартных, стерильных тампонов, входящих в состав пробирки со средой в местах наибольшего скопления зубного налета, со слизистой оболочки щеки, языка, нёба (мазки), из пробирки со слюной (осадок, находившийся в слюне), собранной при сиалометрии. Материал помещали в одноразовую пробирку с полужидкой питательной средой Эймса. Доставка материала в лабораторию осуществлялась в пределах 1–3 часов. Посевы проводили с учетом условий культивирования на чашки Петри с питательными средами: ЖСА, Сабуро, Эндо, Колумбия агар, лактоагар, кровяной агар. По истечении срока инкубации подсчитывалось число выросших колоний и определяли общее микробное число (число колонеобразующих единиц КОЕ в 1 мл). Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли общепринятыми методами на основании изучения морфологических, культуральных и биохимических свойств. Анализ проводился в лаборатории ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) [26,112].

2.3.7. Метод полимеразной цепной реакции

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – молекулярно-биологический метод исследования, получивший широкое распространение в современных лабораториях и используемый для диагностики инфекционных, наследственных и онкологических заболеваний, а также для исследования состава условно-патогенной флоры. Ценность метода заключается в многократном копировании (амплификации) определенных, специфических только для данной мишени участков ДНК в процессе повторяющихся температурных циклов. На каждом цикле амплификации синтезированные ранее фрагменты вновь копируются ДНК-полимеразой. Благодаря этому происходит увеличение концентрации специфических для данной мишени фрагментов ДНК в миллионы раз, что значительно упрощает дальнейший анализ [26,112].

В качестве биоматериала для исследований использовали десневую жидкость и эпителиальные соскобы со слизистой оболочки рта.

Эпителиальные соскобы собирали с помощью одноразовых брашей, которые затем помещали в пробирку с физиологическим раствором. Пробирки транспортировались в лабораторию ООО НПФ «Генлаб» [26].

Для выявления инфекционных агентов и определения геномной ДНК пациента (как нормировочного показателя) проводилась экстракция ДНК из биологического материала с помощью комплектов для экстракции ДНК «Проба-ГС» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) согласно прилагаемой инструкции. Метод основан на сорбции ДНК на носителе, отмывке примесей и последующей элюции нуклеиновых кислот с сорбента.

Для определения качественного и количественного соотношения пародонтопатогенных бактерий рта нами использовался метод ПЦР «в реальном времени».

В работе были использованы наборы реагентов, состоящие из специфичных праймеров и специфичной флуоресцентно меченой разрушаемой пробы к шести пародонтопатогенным агентам (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis* (*Bacteroides forsythus*), *Treponema denticola*, *Candida albicans*) [112]. ПЦР и анализ результатов реакции проводился с помощью детектирующего амплификатора с программным обеспечением «ДТ-96». Нами использовалась система «Мультидент-5» (ООО НПФ «Генлаб»), которая обладает достаточно высокой информативностью, позволяя одновременно выявлять ДНК пяти наиболее значимых пародонтопатогенных микроорганизмов в одной пробе (Таблица 3).

Клинически значимыми считали концентрации около 10^4 ед/мл, более низкие значения соответствуют норме. С учетом этого разработан положительный контрольный образец (К⁺). Яркость ампликонов в контрольном образце является ориентировочной и соответствует клиническому уровню ДНК возбудителя в пробе. В тех образцах, где уровень флуоресценции слабее контроля, можно говорить о низкой концентрации микроорганизмов. Там, где флуоресценция на уровне контрольной полосы – результат пограничный. Если яркость полосы ампликона заметно интенсивнее контроля, ответ должен быть положительным [26].

Таблица 3 – Режимы проведения амплификации

	Режимы проведения амплификации Терцик («ДНК-технология»). Режим – Матрица		
	Температура	Время	Циклы
Мультигер-3 Вирус Эпштейн – Барра (ЭБВ)+ Цитомегаловирус (ЦМВ) + Вирус простого герпеса, тип 1,2	95 °С	2 мин	1
	95 °С	30 сек	
	62/60 °С	30 сек	42
	72 °С	40 сек	
	72 °С	2 мин	1
Мультикан-2 Кандида альбиканс Кандида глабрата	95 °С	2 мин	1
	95 °С	40 сек	
	62 °С	40 сек	40
	72 °С	50 сек	
	72 °С	2 мин	1

Примечание – Для определения соотношения патогенов в образцах количество копий геном-эквивалентов бактерий каждого вида нормировалось относительно общей бактериальной массы, представленной в образце (детекция по консервативному участку гена 16S рРНК), а также относительно количества геномной ДНК человека (фрагмент гена рецептора гормона роста). Нормированные значения, соответствующие уровню представленности каждого микроорганизма

Интерпретация результатов на основании полуколичественной оценки яркости ампликонов проводилась в виде плюсов:

+ – светимость ниже контрольной, т.е. возбудитель есть, но его концентрация находится в пределах нормы, лечение не требуется;

++ – светимость на уровне контрольной, возбудитель на грани нормы (норма – 10^4 КОЕ ед/мл), т. е. лечение по обстоятельствам в зависимости от выраженности симптоматики;

+++ – светимость заметно выше контрольной, но ниже максимальной – это выраженная патология, соответствует примерно 10^5 КОЕ ед/мл, требуется проведение лечения;

++++ – светимость очень сильная, это соответствует количеству возбудителя 10^6 КОЕ ед/мл и выше, требуется проведение лечения [26].

2.3.8. Клиническое биохимическое исследование. Ионоселективный анализ

Один из наиболее широко используемых методов клинической биохимии – ионоселективный анализ. Он основан на использовании ионоселективных

электродов, которые представляют собой электрохимические системы, формирующие потенциал в растворе электролита, зависящий от концентрации ионов. С помощью ионоселективных электродов определяли активность ионизированных молекул.

С помощью ионоселективных анализаторов измеряют активность ионов в сыворотке, плазме, цельной крови, диализатах, моче. Материалом для нашего исследования служила собранная при сиалометрии паротидная слюна. В день сбора слюна доставлялась в клиническую лабораторию.

Для исследования слюны использовался модульный анализатор Cobas B 121 фирмы Roche, (Австрия) для исследования микроэлементов слюны (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}), рН секрета. Диапазон измерения и чувствительность вполне достаточны для измерения активности ионов в норме и при патологии. Паротидная слюна содержит еще большее количество K^+ - около 25 - 49 ммоль/л и значительно меньше Na^+ , всего 2-8 ммоль/л.

Также применялся анализатор Cobas Integra 400 plus, меню тестов аппарата включает клиническую химию. В паротидной слюне тестировали: белки (белок общий, альбумин, ревматоидный фактор), ферменты, липиды (холестерин), углеводы (глюкоза), пигменты, микроэлементы (фосфор неорганический), метаболты (креатинин, мочевины, мочевая кислота). Объем образца обычно от 2 до 10 мкл на тест. В Cobas Integra 400 plus используются 4 измерительные технологии — фотометрия, турбидиметрия, флуоресцентная поляризация и ионная селективная потенциометрия, это закрытая система, т. к. в работе используются реагенты только определенного вида и определенного производителя (фирма Roche). Проводили исследования в условиях клинико-диагностической лаборатории ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (зав. – к.б.н. Л.И. Кашникова).

2.3.9. Статистическая обработка результатов исследования

Сравнения трех и более групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Краскела – Уоллеса. Для описания

количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате « $M \pm S$ ». На всех графиках для количественных переменных среднее арифметическое обозначено точкой, медиана обозначена горизонтальным отрезком, внутриквартильный размах обозначен прямоугольником, минимальные и максимальные значения обозначены вертикальными отрезками.

Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона. Статистическая значимость была зафиксирована на уровне вероятности ошибки 0,05. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP.

Оценка полноты данных осуществлялась с помощью количества непропущенных данных и ее доли в полном объеме в формате «N (%)». Для описания центрального положения и абсолютного разброса данных использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате « $M \pm S$ », а для оценки относительного разброса использовался коэффициент вариации V , который характеризует однородность показателя и позволяет сравнивать однородность разных показателей, независимо от их масштаба и единиц измерения. Обычно считается, что если коэффициент вариации меньше 10%, то степень рассеивания данных считается незначительной, от 10% до 20% – средней, больше 20% и меньше или равно 33% – значительной; если значение коэффициента вариации не превышает 33%, то совокупность считается однородной, если больше 33%, то – неоднородной.

Для описания структуры показателя использовались медиана и квартили в формате « $Me [LQ; UQ]$ » и минимум и максимум для оценки диапазона колебания показателя в формате «(Min; Max)». Проверка соответствия распределения значений показателя закону нормального распределения производилась с помощью критерия согласия Пирсона. Определенный в результате уровень статистической значимости P характеризует соответствие распределения нормальному закону (если $P > 0,05$, то распределение считается соответствующим нормальному распределению; если $P \leq 0,05$, то распределение считается

несоответствующим нормальному распределению). Для бинарных и номинальных показателей проводится частотный анализ с оценкой доли структуры каждого значения, а также проверка гипотезы об однородности встречаемости признаков с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Комплексное клинико-лабораторное обследование пациентов с болезнью и синдромом Шегрена (БШ и СШ) на фоне проводимого патогенетического лечения

В соответствии с задачами работы нами было проведено изучение влияния проводимого общего лечения на состояние слюнных желез и стоматологический статус пациентов с БШ и СШ. В исследование включено 85 больных с БШ, сравниваемая группа с синдромом Шегрена состояла из 49 больных СШ+ РА, 52 больных СШ+ СКВ, 38 больных СШ+ ССД. Средняя продолжительность болезни обеих групп составляла $9,43 \pm 5,42$ лет (Таблицы 2).

Основными методами терапии, влияющими на течение заболевания и прогноз, являются иммуносупрессия глюкокортикостероидами (ГКС) и цитостатическими препаратами. Для замедления разрушения желез и сохранения их функции применяется базисная патогенетическая терапия. Патогенетическая терапия у пациентов в исследуемых группах состояла из препаратов: «Глюкокортикоид» получали 116 (51,7%) пациентов, «Цитостатик» получали 90 (40,2%) пациентов. Таким образом, можно сделать вывод о том, что статистически значимых различий между сравниваемыми группами нет, но применение цитостатической терапии превалирует больше у пациентов с БШ (Таблица 4).

При анализе *лабораторных показателей* определялась достаточно высокая иммунологическая активность (Рисунок 5). Следует отметить, что показатели значительно выше нормы отмечались у пациентов с БШ, активность антиядерных антител Ro/La составила 89,6% / 80,0% соответственно, показатель Ro был выше нормы 63,2% у пациентов СКВ+СШ, а наименьший процент выявлен у пациентов с ССД+СШ 8,7% / 0,0%. Частота увеличения в сыворотке крови по показателю ревматоидный фактор (РФ) имели все пациенты, но наивысшие значения отмечались в группах СШ+РА 84,6% и БШ 60,0%. Следовательно, данное

Из представленных лабораторных данных следует, что тяжесть течения болезни больше проявляется у пациентов с болезнью Шегрена, чем в группе синдрома Шегрена.

3.2. Клинические проявления заболевания слюнных желез и органов полости рта при болезни и синдроме Шегрена (БШ и СШ)

3.2.1. Состояние слюнных желёз и органов полости рта у пациентов с болезнью Шегрена

Под наблюдением находились 85 пациентов с болезнью Шегрена имеющих, хронический вариант течения и имевших клинические проявления гипофункции секретирующих эпителиальных желез. Время наблюдения 8 [7-11] лет, в основном, это были женщины, средний возраст которых составлял 61 [52-68].

При первичном обращении, при сборе анамнеза оценивали сухость рта невыносимой, постоянной 26 (30,6%) пациентов, постоянного характера 36 (42,4%) человек, периодически у 21 (24,7%) пациента и 2 (2,3%) пациента отрицали наличие сухости. Обострение хронического паротита отрицали 35 (41,2%) пациентов, постоянные рецидивы были у 37 (43,5%) и периодические у 13 (15,3%) пациентов.

При внешнем осмотре отсутствовало увеличение околошных слюнных желез (ОСЖ) у 13 (15,3%) пациентов, значительное увеличение отмечено у 18 (21,2%) и незначительное увеличение присутствовало у 54 (63,5%) больных. При проведении сиалометрии у 85 больных выявлена разная степень секреторной активности: начальная стадия снижения отмечена у 6 (7,1%), выраженная – у 53 (61,1%) и поздняя стадия – у 26 (30,5%). Среднестатистические показатели количества слюны при сиалометрии составили $2,03 \pm 0,27$ мл. Сиалографически начальная стадия паренхиматозного паротита выявлена у 7 (8,2%), выраженная – у 52 (62,4%), поздняя – 26 (30,5%).

При плановом стоматологическом обследовании постоянная сухость сохранялась у 36 (42,4%) больных, периодическая - у 32 (37,6%) и у 17 (20,0%) пациентов жалоб на сухость нет.

Обострение хронического паротита отмечали: однократное -17 (20,0%) больных, периодическое обострение -17 (20,0%) и отрицали обострения 49 (57,6%). Постоянные рецидивы были у 2 (2,4%) человека. Обострений субмакليلита в анамнезе не имелось.

При внешнем осмотре пациентов с болезнью Шегрена визуально определяли увеличение ОСЖ, степень увеличения варьировала от незаметной до значительной с изменением конфигурации лица. Визуально у 22 (25,9%) пациентов отмечено значительное увеличение ОСЖ, у 38 пациентов (44,7%) визуально определить увеличение ОСЖ не представлялось возможным из-за имеющегося кушингоида, но при пальпации значительное увеличение имелось. У 15 пациентов (17,6%) визуально небыло изменений конфигурации лица, только пальпаторно определялось незначительное увеличение ОСЖ и у 10 (11,8%) пациентов железы находились в пределах анатомических границ.

При определении консистенции околоушных слюнных желез: мягко-эластическая консистенция, безболезненность имелась у 50 пациентов (59,0%), плотноваты/уплотнены у 21 (24,7%), дольчатые – у 3 (3,5%), бугристые – у 1 (1,2%).

При визуальном осмотре и пальпации поднижнечелюстных слюнных желез, было отмечено, что у большинства больных 81 (95,3%) железы были в пределах анатомических границ, незначительное увеличение имел 1 (1,2%) пациент, уплотнение желез выявлено у 3 (3,5%) пациентов. Болевых ощущений при проведении пальпации не отмечено.

Ангулярный хиелит имелся у 2 (2,4%) пациентов. Поражение двустороннее с эритематозной окраской, отмечен легко снимающийся белесоватый налет, края трещин утолщены (Рисунок 6 А, Б).

Состояние полости рта у пациентов с болезнью Шегрена (БШ)

При осмотре слизистая оболочка была бледно-розового цвета у 66 (77,6%) пациентов, гиперемия отмечалась у 19 (22,6%) пациентов. Свободной слюны, «озерца» достаточное/умеренное количество имели 9 (10,6%) / 3 (3,5%) пациентов, значительное уменьшение слюны отмечено у 56 (65,9%), и отсутствие свободной слюны отмечено у 17 (20,0%) больных, т. о. у большей части обследуемых выявлялось значительное уменьшение свободного секрета (Рисунок 7).



А

Б

Рисунок 6 (А, Б)– Двустороннее поражение в углах рта, глубокий кратер и утолщены края трещины. Ангулярный хейлит (заеда)



Рисунок 7 – Наличие свободного секрета «озерца» в полости рта при болезни Шегрена

У 24 (28,2%) пациентов с БШ слизистая оболочка языка не имела патологических изменений, незначительная сухость (суховат), отмечалась потерей бархатистого вида и неравномерным распределением нитевидных сосочков по поверхности языка и их возвышением, была у 47 (55,3%), сухая поверхность (сухой) с гиперемией и потерей сосочкового рельефа у 6 (7,1%) пациентов. Налет на языке отсутствовал у 72 (84,7%) пациентов.

Складчатость слизистой оболочки поверхности языка отмечалась у 8 (9,4%) больных и сглаженность сосочкового рельефа у 13 (15,3%). Десквамация эпителия выявлена только у 1 (1,2%) пациента.

При осмотре множественный кариес выявлен у всех больных. Большинство отмечали, что разрушение зубов наступало значительно раньше появления сухости в полости рта и начиналось с пришеечных областей зубов. Срок сохранения пломб колебался от нескольких дней до 3–5 месяцев.

Интенсивность кариеса оценивали по индексу КПУ, который у больных с БШ составил 24 [19-29]. Структурный анализ КПУ показал, что кариозных полостей (К) было 6 [4-12], пломб (П) –5 [3-11], удаленных зубов (У) –5 [3-12].

При БШ кариозный процесс локализовался, как в типичных для него местах (апроксимальных и жевательных поверхностях), так поражал и атипичные поверхности, т.е. бугры, режущие поверхности зубов, данные поражения встречались практически у каждого третьего пациента.

Из некариозных поражений обнаружили горизонтальное стирание эмали и дентина жевательных поверхностей и режущих краёв зубов у 17 (20,0%) пациентов. Сколы эмали отмечены у 16 (18,8%) пациентов, при этом у 6 из них имелся клиновидный дефект эмали.

Несмотря на проводимые гигиенические мероприятия пациенты отмечали быстрое образование мягкого налета на зубах. Оценка гигиенического индекса состояния полости рта показала неудовлетворительный уровень гигиены, среднее значения индексов составило: индекс ОНI-S – 1,7 [1,6 -1,8] (Рисунок 8). А средний индекс Russel (ПИ) составил –1,6 [1,5-2,0], что свидетельствует о наличии среднетяжелой степени патологии пародонта.

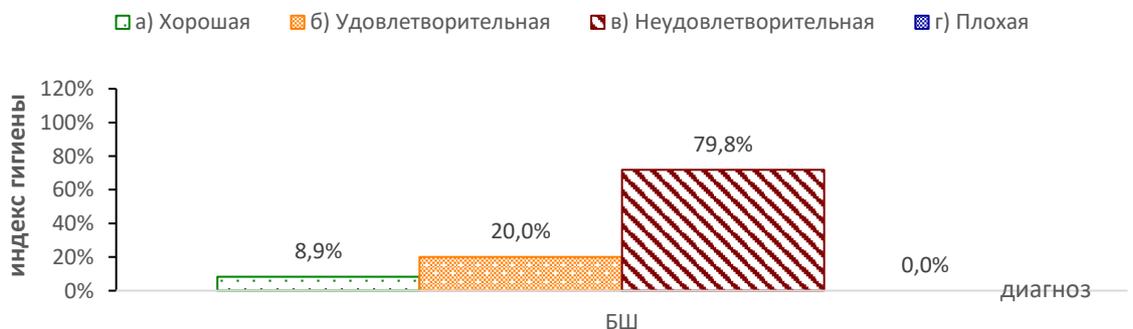
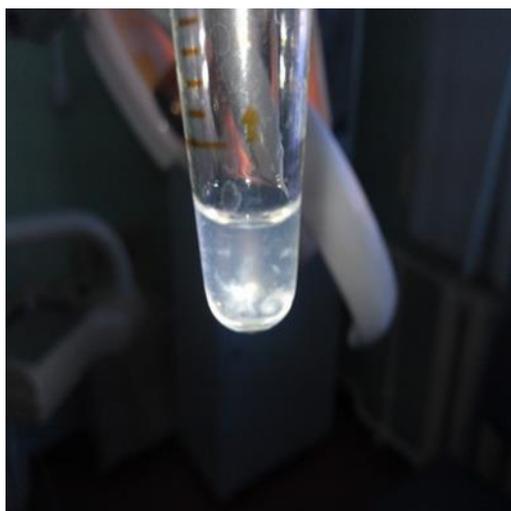


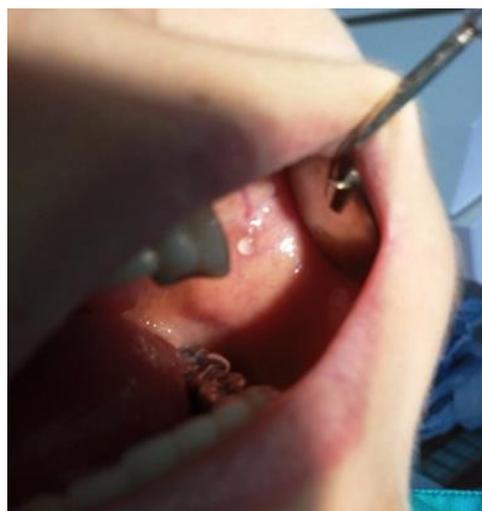
Рисунок 8 – ОИ-S гигиенический индекс пациентов с болезнью Шегрена

Функциональное состояние слюнных желез определяли при помощи сиалометрии ОСЖ. Нормальное слюноотделение из протока ОСЖ не отмечено, начальная степень снижения секреции – у 28 (33%) человек, выраженная степень – у 29 (34%) и поздняя – у 28 (33%) больных. Среднестатистические показатели количества слюны при сиалометрии составили 1,3 [0,5;2,1] миллилитров. Это свидетельствует о выраженном снижении секреторной активности слюнных желез.

Полученный секрет оценивался визуально на прозрачность: у 23 (27,1%) он был мутным, в слюне больных определялись включения в виде слущенного эпителия у 25 (29,4%) больных, наличие «ферментативного» осадка у 5 (5,9%) пациентов. «Воспалительный» осадок в виде «слепок протока» отмечен у 50 (58,8%) пациентов. Выделение из протока ОСЖ желеобразного секрета отмечено у 9 (10,6%) пациентов (Рисунок 9 (А, Б)).



А



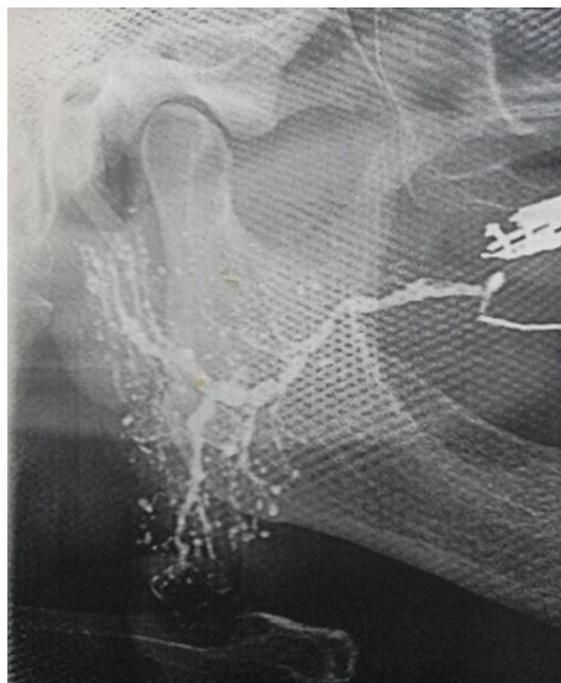
Б

Рисунок 9 – Секрет, содержащий включения в виде «белковых свертков» (А), желеобразный секрет, выделенный из протока ОУСЖ (Б) при БШ

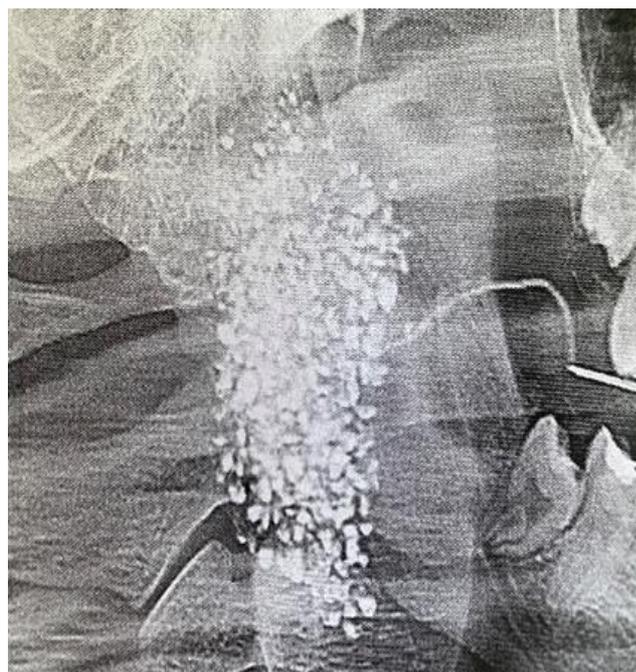
Состояние околоушных желез (ОЖ) по данным сиалогрaфии. На сиалогрaммах околоушных слюнных желез паренхиматозный паротит *начальной* стадии выявлен у 11 (12,9%) пациентов, при этом в паренхиме железы отмечались полости до 1 мм в диаметре, с четкими контурами и отсутствием протоков мелкого калибра 4-5 порядка.

Выраженная стадия паренхиматозного паротита отмечена у большей части пациентов – 41 (48,2%). Она характеризовалась неравномерностью и нечеткостью

заполнения паренхимы, с множеством полостей диаметром от 1 до 5 мм, которые имели округлую или овальную форму, часто с нечеткими контурами. Имелось отсутствие протоков V и IV, несколько реже III и II порядков, оставшиеся протоки имели нечеткие контуры. Околоушный проток чаще неравномерно расширен, более чем у половины больных имел нечёткие контуры из-за выхода контраста за его пределы (Рисунок 10 (А, Б)).



А



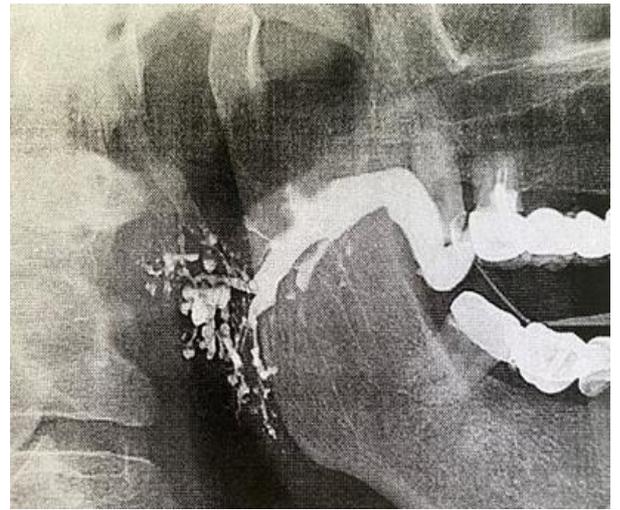
Б

Рисунок 10 – Сиалограмма, боковая проекция. (А) Выраженная стадия паренхиматозного паротита в сочетании с сиаодохитом, мелкие протоки определяются не везде. (Б) Выраженная стадия паренхиматозного паротита при БШ. Околоушный проток неровный с участками сужения и расширения в паренхиме определяется множество средних и крупных полостей, с чёткими контурами, некоторые с уровнем жидкости. Протоки I, II, III и IV порядка не определяются

Поздняя стадия паренхиматозного паротита, имевшаяся у 33 (38,8%) пациентов, проявлялась нарастанием патологического процесса как в паренхиме, так и в протоках железы, слиянием в «каверны» с нечеткими контурами, протоки и их разветвлённая система не определилась, околоушный проток был значительно расширен, контуры протока не определялись из-за выхода контрастного вещества за его пределы в окружающую ткань (Рисунки 11 (А, Б), 12 (А, Б), 13).



А



Б

Рисунок 11 – Сиалограмма. Боковая проекция. (А) Поздняя стадия паренхиматозного паротита при БШ. Вместо паренхимы определяются нечеткие крупные пятна контрастного вещества картина «пылающей ветки», поздняя стадия паренхиматозного паротита разрушение выводного протока. (Б) Деструкция железы



А



Б

Рисунок 12 – Сиалограмма. (А, Б) Прямая проекция. Поздняя стадия паренхиматозного паротита при БШ. Паренхима и протоки железы не определяется, вместо нее размытое пятно контрастного вещества. Деструкция околоушной железы

Сиалография позволяет определить стадию паренхиматозного паротита, по степени поражения железы, клиническую стадию БШ в целом, так как сиалографическое исследование показывает характер и тяжесть разрушения ОСЖ, (Рисунок 14).

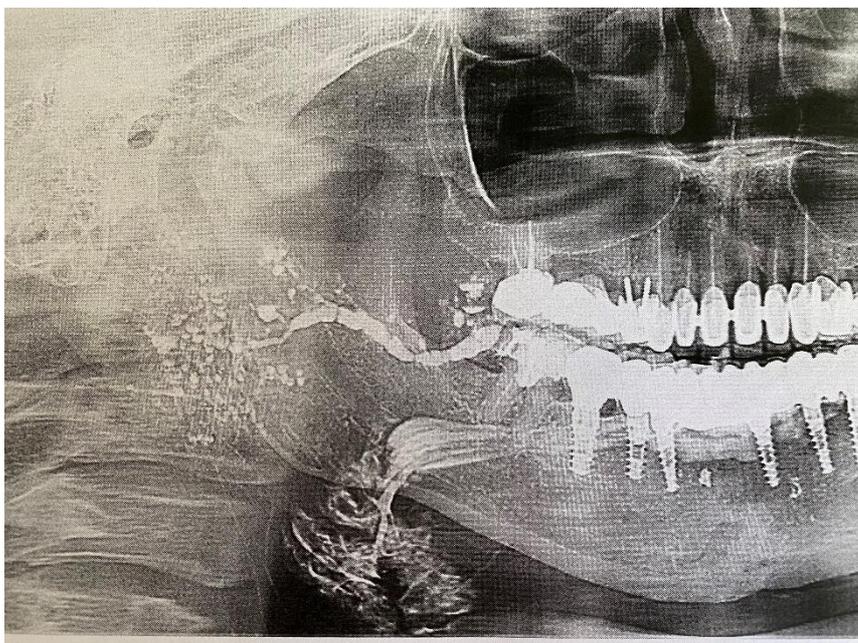


Рисунок 13 – Сиалограмма. Боковая проекция околоушной и поднижнечелюстной слюнной железы справа, поздняя стадия паренхиматозного паротита и разрушение структуры поднижнечелюстной слюнной железы при БШ, протоки малого калибра не определяются, основной выводной проток с размытыми контурами, отмечается выход контрастного вещества за его пределы

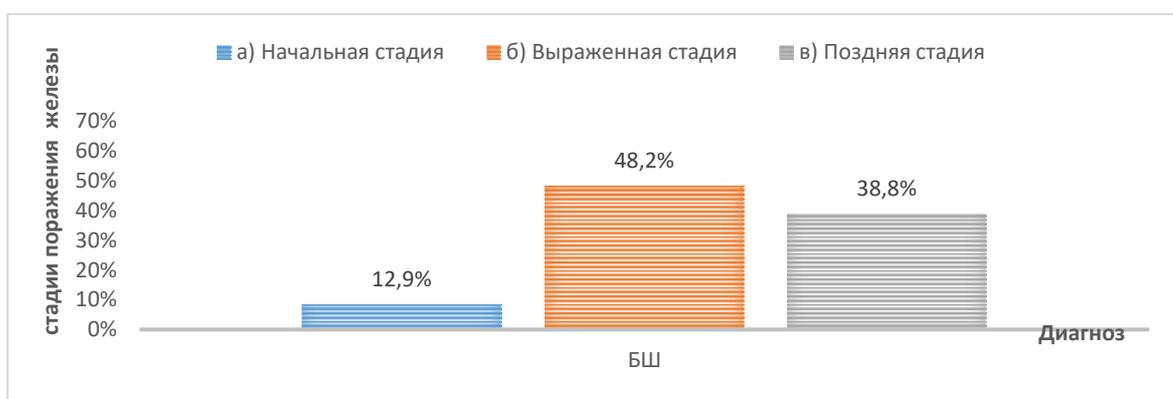


Рисунок 14 – Стадии поражения околоушной слюнной железы по данным сиалографии при болезни Шегрена

Гистологические исследования биоптатов малых слюнных желез у пациентов с БШ проводилось при первичном обследовании у 85 пациентов. Основным патогномичный признак БШ – лимфогистиоплазмocитарная инфильтрация. Среднестатистические показатели наличия лимфогистиоплазмocитарная инфильтрата составили 150 [100;200] клеток (Рисунок 15).

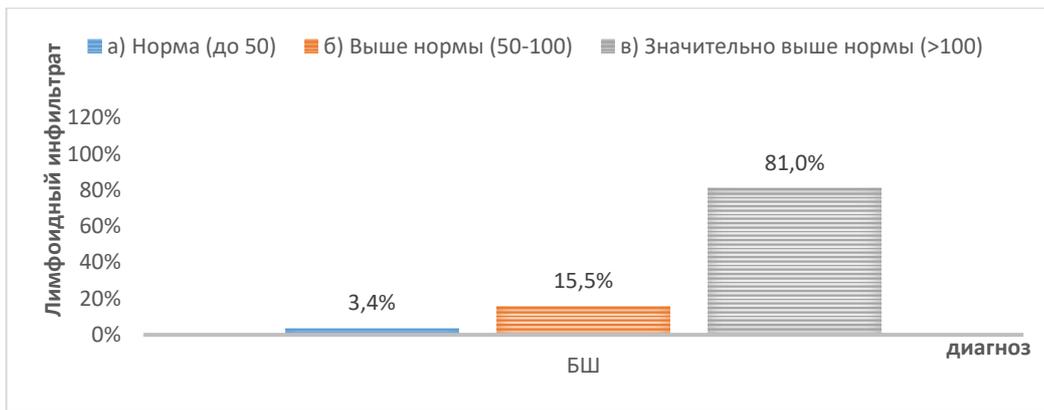


Рисунок 15 – Степень лимфогистиоплазмочитарная инфильтрата в биоптатах малых слюнных желез при болезни Шегрена

У 3 (3,4%) пациентов инфильтрация имела незначительное превышение 50-90 клеток в фокусе, у 13 (15,5%) пациентов она была выражена значительно сильнее, носила диффузный или очагово-диффузный характер и включала от 50 до 100 клеток в фокусе, в 69 (81,0%) случаях инфильтрат составлял от 90–100–200 лимфогистиоцитов. Инфильтрат вел себя агрессивно по отношению к ацинарной ткани и проникал вглубь ацинусов и протоков. Дольковое строение ацинусов было сохранено в 83 (97,6%) препаратах, частичное сохранение долек было в одном препарате и полное отсутствие, также имел один препарат. Нормальное количество ацинусов отмечено в 14 (17,2%) препаратах, незначительное снижение отмечено в биоптатах у 42 (48,3%) пациента, умеренное снижение имелось у 6 (6,9%) и значительное снижение в 23 (27,6%) (Рисунок 16).

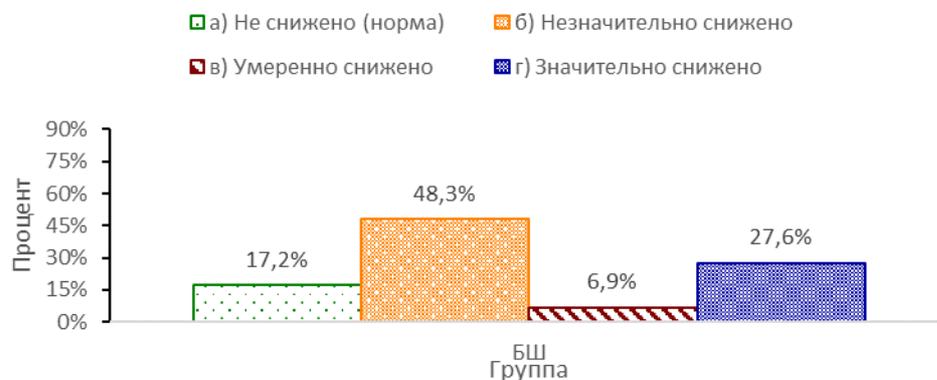


Рисунок 16 - Структурные компоненты железы, количество сохранившихся ацинусов в малой слюнной железе у пациентов с болезнью Шегрена (БШ)

Белковые полулуния представлены не везде, неравномерно – у 73 (86,2%). Достаточное количество белковых полулуний имелось только в 6 (6,9%) образцах и полное отсутствие также отмечено в 6 (6,9%) образцах. Внутридолевковые и междолевковые выводные протоки значительно расширены в 65 (76,5%) биоптатах и незначительно/местами – у 18 (21,6%) пациента. Локализация инфильтратов перидуктально. Базальные мембраны клеток ацинусов были разрушены и слизь выходила в строму, в строме на фоне инфильтрата определялось скопление слизи «слизистые болота» у 23 (27,7%) пациентов. Отмечался умеренный периацинарный и перидуктальный склероз у 10 (12,1%), выраженный у 59 (69,0%), липоматоз и отек. В единичных случаях имелись изменение сосудов в виде продуктивно – деструктивных и продуктивных васкулитов встречалось у 7 (8,8%) (Рисунок 17).

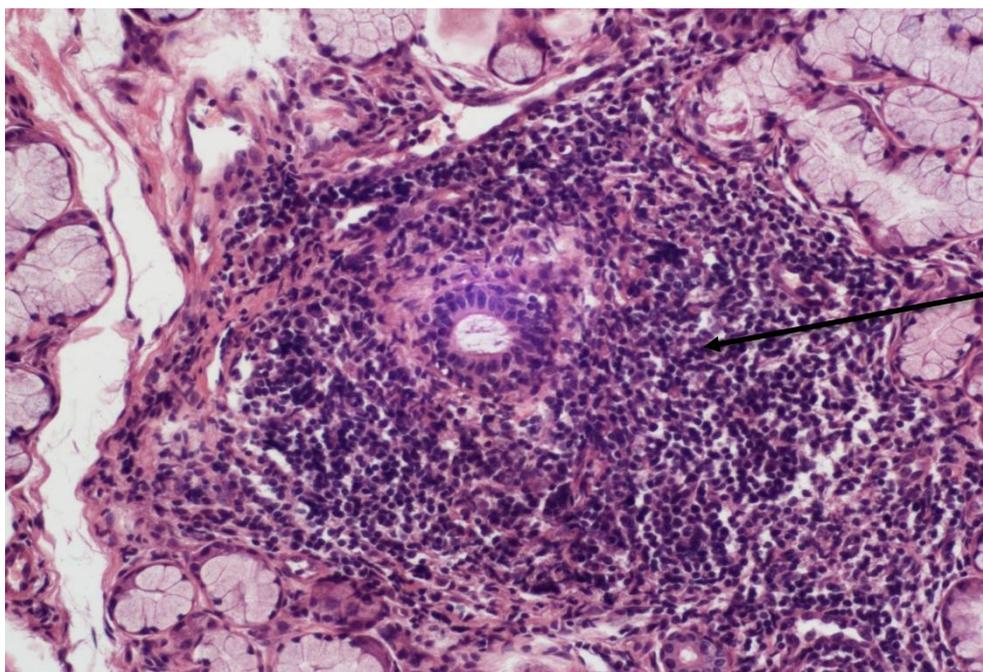


Рисунок 17 – Гистологический препарат. Малая слюнная железа. БШ поздняя стадия. Резко выраженный сиаладенит. Лимфогистиоплазмocитарная инфильтрация вокруг внутридолевого протока, свыше 200 элементов в фокусе. Окраска гематоксилином и эозином $\times 100$

Для болезни Шегрена гистологически была характерна выраженная и поздняя стадия хронического сиаладенита.

Анализируя некоторые стоматологические показатели, можно констатировать, что проводимая патогенетическая терапия снизила частоту постоянных обострений хронического паротита и повлияла на усиление слюноотделения. 15 (17,6%) пациентов перестали предъявлять жалобы на сухость в полости рта. Постоянные обострения снизились на 41,1% (35), отсутствие обострений хронического паротита у пациентов увеличилось на 15,5% у 14 пациентов (Рисунок 18).



Рисунок 18 - Сравнительная характеристика жалоб на обострения паротита до лечения и на фоне терапии при болезни Шегрена (БШ)

У 22 (26%) пациентов увеличилась секреция слюны из протока ОЖ (Рисунок 19).

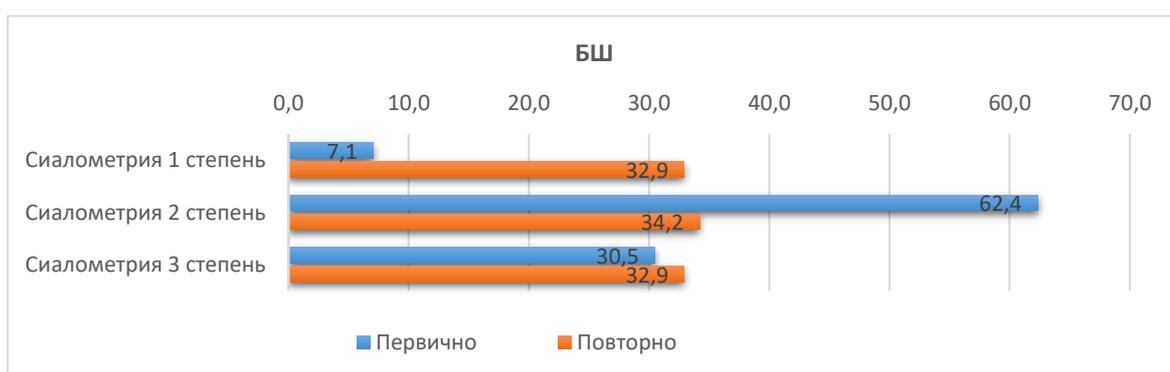


Рисунок 19 - Сравнительная характеристика сиалометрии до лечения и на фоне терапии при болезни Шегрена (БШ)

Сиалографическая картина улучшилась у 3 (3,5%) пациентов (Рисунок 20).

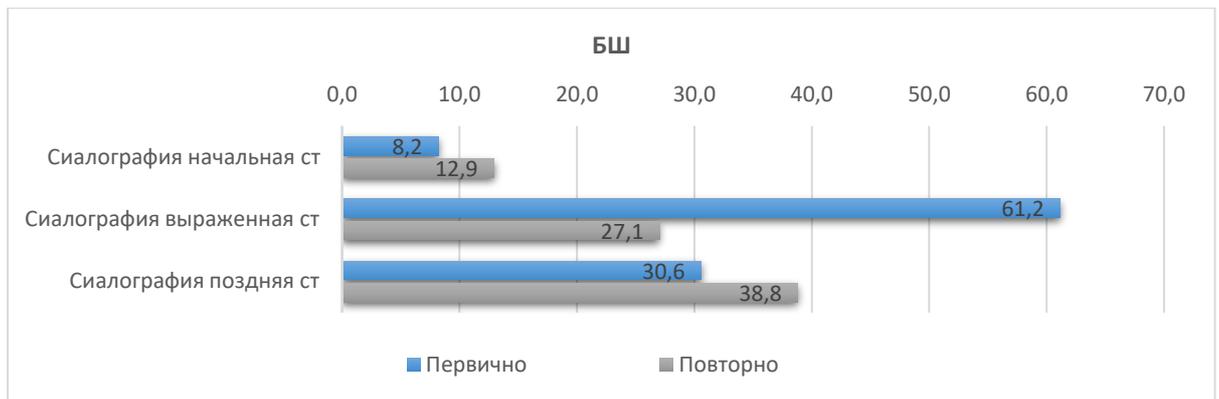


Рисунок 20 – Сравнительная характеристика сиалографии до лечения и на фоне терапии при болезни Шегрена (БШ)

Однако имеется небольшая группа пациентов, у которой на фоне принимаемой общей терапии сохранялись периодические обострения паротита 17 (20%) и у 2 (2,4%) пациентов сохранялась поздняя стадия ксеростомии. Таким образом, время болезни, тяжесть общего состояния оказывает влияние на деструктивные процессы, протекающие в слюнной железе и полости рта. Дисфункция слюнных желез является важной характеристикой болезни Шегрена.

3.2.2. Состояние слюнных желёз и органов полости рта у пациентов, имеющих ревматоидный артрит в сочетании с синдромом Шегрена (СШ +РА)

Под нашим наблюдением находилось 49 больных ревматоидным артритом в сочетании с синдромом Шегрена (РА+СШ), из них 1 мужчина и 48 женщин. Средний возраст пациентов составил 60 лет [53;65]. Длительность стоматологического наблюдения 8 лет [5;9].

При первичном осмотре, при сборе анамнеза жалобы на сухость в полости рта постоянного характера предъявляли 7 (14,3%) пациентов, периодического характера 34 (69,3%) пациента, и 8 (16,3%) пациентов сухость не замечали. Обострение хронического паротита отрицали 31 (63,2%) пациент, постоянные рецидивы отмечены у 2 (4,1%) и периодические у 16 (32,6%) пациентов.

При внешнем осмотре отсутствовало увеличение околоушных слюнных желез (ОСЖ) у 20 (40,8%) пациентов, значительное увеличение не отмечено и

незначительное увеличение у 29 (59,2%) больных. При проведении *сиалометрии* нормальные значения секретиции отсутствовали. У 49 пациента выявлена разная степень снижения секретиции: начальная стадия ксеростомии отмечена у 19 (38,8%), выраженная – у 23 (47%) и поздняя стадия – у 7 (14,2%) больных. Среднестатистические показатели количества слюны при сиалометрии составили $2,63 \pm 0,5$ мл. *Сиалографически*: начальная стадия паренхиматозного паротита выявлена у 19 (38,8%) больных, выраженная – у 23 (47%) пациентов, поздняя – 7 (14,2%).

При плановом стоматологическом осмотре жалобы на сухость в полости рта периодического характера имела у 23 (46,9%) больных, постоянная сухость отмечалась у 18 (36,7%) пациентов, и 8 (16,3%) пациентов жалоб на сухость не предъявляли.

Обострение хронического паротита отмечено: у 5 (10,2%) пациентов однократно, у одного (2,0%) пациента периодические обострения и 43 (87,8%) пациента отрицали наличие обострений. В анамнезе обострений субмаксиллита не отмечено.

Внешний осмотр: при визуальном осмотре у 9 (18,4%) пациентов имелось значительное увеличение околоушных слюнных желез, что подтверждалось и пальпаторно. Увеличение ОСЖ визуально не отмечалось за счет изменения объёма жировой ткани, на фоне имеющегося кушингоида, но пальпаторно, значительно определялись у 15 (30,6%) и незначительно пальпировались у 8 (16,3%) пациентов, у 17 (34,7%) пациентов железы находились в пределах анатомических границ (Рисунок 21).



Рисунок 21 – Пальпаторное исследование ОСЖ у пациентов с СШ+ РА

Консистенция околоушных слюнных желез была мягко-эластической, безболезненной у 24 (49%) пациентов, плотноваты/уплотнены у 5 (10,2%) пациентов, дольчатые у 3 (6,1%) пациентов, бугристые не выявлены ни у одного пациента, у 17 (34,7%) пациентов ОСЖ в пределах анатомических границ.

Пальпаторное увеличение поднижнечелюстных слюнных желез выявлено только у 1 (2,0%) пациента плотной консистенции.

Состояние органов и тканей рта, гиперемия слизистой оболочки рта имела место у 8 (16,3%) пациентов, у 41 пациента (83,7%) она была бледно-розового цвета. Достаточное количество свободной слюны «озерца» отмечено у 18 (36,7%) пациентов, умеренное количество – у 1 (2,0%) пациента, малое количество отмечено у 25 (51,0%) больных, и скудное полное отсутствие слюны – у 5 (10,2%) человек. Таким образом, у пациентов СШ+ РА превалирует снижение общего количества слюны (Рисунок 22).

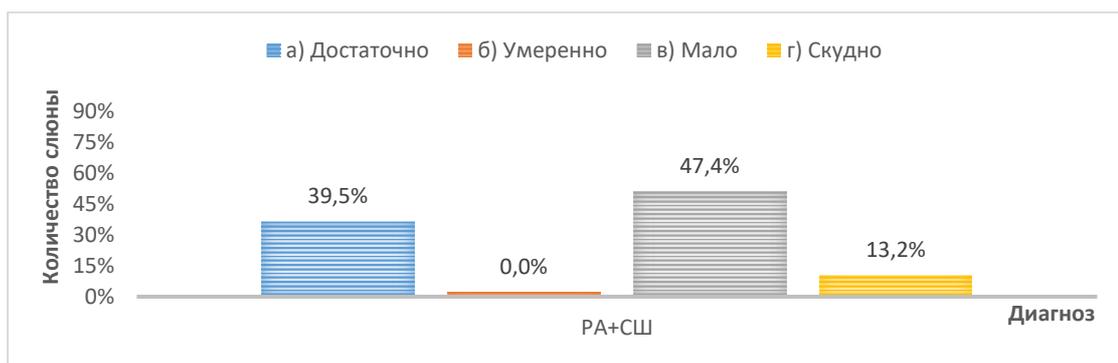


Рисунок 22 – Количество свободной слюны «озерца» у больных СШ +РА

Состояние слизистой оболочки языка в данной подгруппе пациентов обычного цвета и без видимой патологии у 22 (42%) пациентов, проявление незначительной сухости, а именно потеря бархатистого вида и неравномерное распределение нитевидных сосочков у 24 (49,0%) больных, гиперемия потеря сосочкового рельефа отмечена у 3 (6,1%) пациентов, складчатость поверхности языка отмечена только у 1 (2,0%) пациента.

Следует отметить, что у 3 больных (6,1%) были выявлены элементы красного плоского лишая. Налет на языке практически отсутствовал и только у 8 (16,3%) пациентов имелся в виде белой плёнки, сглаженность сосочкового рельефа у 6 (12,2%), участки десквамации эпителия языка имели 2 (4,1%) пациента.

Интенсивность кариеса по индексу КПУ оставил 20[15-26]. Структурный анализ КПУ показал, что кариозных полостей (К) было 5 [1-11]; пломб (П) – 6 [3-11]; удаленных зубов (У) – 5 [1-10]. У половины пациентов отмечен пришеечный кариес 13 (26,5%), у остальных – кариес различной локализации. Имелись некариозные поражения в виде стирания эмали и дентина жевательных поверхностей, а также режущих краёв зубов у 9 (18,4%) пациентов, меловидные пятна у 2 (4,1%) и клиновидный дефект у 2 (4,1%).

Индексная оценка гигиенического состояния полости рта выявила неудовлетворительный уровень гигиены в 57,1%, среднее значения индекса составил: индекс ОНI-S 1,8 [1,4-2,0] (Рисунок 23). Средний индекс Russel (ПИ) составил –1,7 [1,6-2,5] преобладание пародонтита средне - тяжелой степени тяжести.

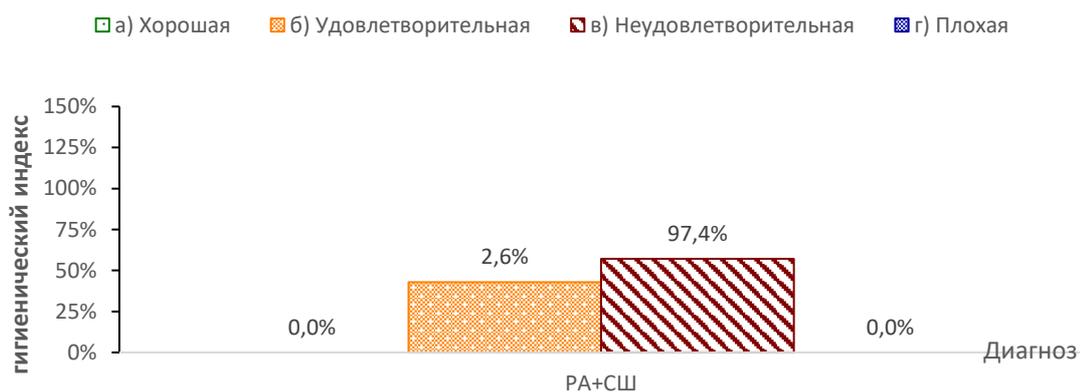


Рисунок 23 – ОНИ-S гигиенический индекс у пациентов СШ+ РА

По данным сиалометрии нормальное слюноотделение из протока ОСЖ отмечено у 9 (18,4%) пациентов, начальная степень снижения секреции – у 12 (24,5%), выраженная степень – у 15 (30,6%) и поздняя – у 13 (26,5%) больных.

Среднестатистические показатели количества слюны при сиалометрии составили 1,6 [0,7;2,9] миллилитров, что свидетельствует о начально-выраженной стадии ксеростомии.

При визуальной оценке состояния слюны воспалительный осадок отмечен у 26 (54,2%) больных, слущенный эпителий у 15 (31,2%) пациентов, «ферментативный» осадок определялся у 5 (10,4%) пациентов. Помутнение секрета

выявлено у 7 (14,6%), желеобразную каплю из протока получили у 3 (6,2%) пациентов.

По данным сиалографии наличие паренхиматозного паротита начальной стадии выявлено у 17 (34,7%) пациентов на основании мелкоточечных полостей в паренхиме с чёткими контурами. Протоки мелкого калибра V и IV порядка не определялись. Были изменения в околоушном протоке в виде незначительного расширения. Паренхима заполнена незначительно, неравномерно (Рисунок 24).



Рисунок 24 – Сиалограмма. Боковая проекция левой околоушной слюнной железы. Диагноз СШ+РА. Паренхиматозный паротит начальная стадия. В паренхиме определяются множество мелких (1 мм) полостей. Протоки железы определяются не везде. Околоушный проток без изменений

Выраженная стадия паренхиматозного паротита выявлена у 23 (46,9%) пациентов, о чем свидетельствовало усиление признаков паренхиматозного паротита с появлением большого числа средних полостей, исчезновением протоков III и II порядка, а зачастую и I порядка.

В главном выводном протоке были более выражены участки сужения и расширения, контуры его были неровными и нечеткими (Рисунок 25).



Рисунок 25 – Сиалограмма. Боковая проекция. Паренхиматозный паротит выраженная стадия. Диагноз СШ+РА. Паренхима железы определяется не везде. Количество полостей увеличено, некоторые с уровнем жидкости, мелкие протоки не определяются. Околоушный проток незначительно расширен. Имеется дополнительная долька в железе с аналогичными изменениями

Поздняя стадия паренхиматозного паротита отмечена лишь у 4 (8,2%) пациентов. На этой стадии признаки паренхиматозного паротита усиливались с наличием более крупных полостей, иногда с уровнем жидкости, протоки железы практически не определялись.

Усиливались нечёткость контуров, сужения и расширения околоушного выводного протока (Рисунок 26).

У 5 (10,2%) пациентов было выявлено незначительное расширение мелких выводных протоков, паренхима железы заполнена незначительно неравномерно в виде мелких нечетких пятен контрастного вещества, без четких контуров, что можно расценить как протоковый сиаладенит/сиалоденоз при РА (Рисунок 27).

При сравнении данных сиалографического исследования видно, что у пациентов с ИВРЗ+СШ преобладает начальная и выраженная стадии паренхиматозного паротита (Рисунок 28).



Рисунок 26 – Сиалограмма. Прямая проекция. Паренхиматозный паротит поздняя стадия при СШ +РА. Паренхима заполнена незначительно и неравномерно, местами отсутствует. Имеется много мелких, средних и крупных полостей в паренхиме, протоки в железе определяются до второго порядка, более прерывисты

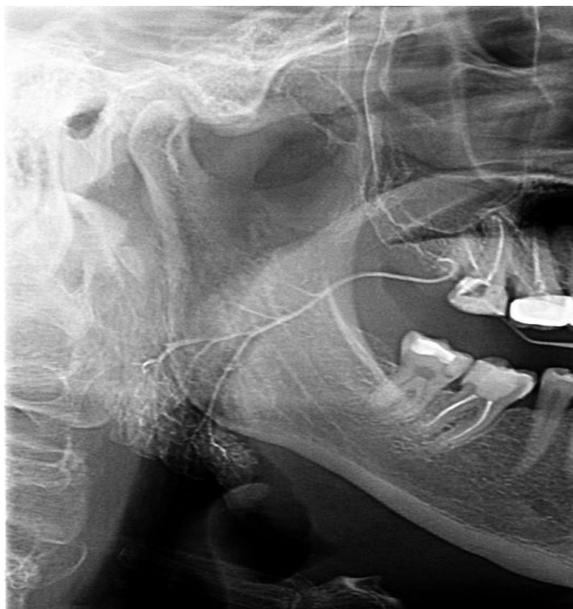


Рисунок 27 – Сиалограмма. Боковая проекция. Диагноз СШ+РА. Протоковый сиаладенит. Паренхима заполнена незначительно неравномерно. Протоки в железе определяются. Протоки малого калибра незначительно расширены, местами прерывистые. Основной выводной проток без изменений

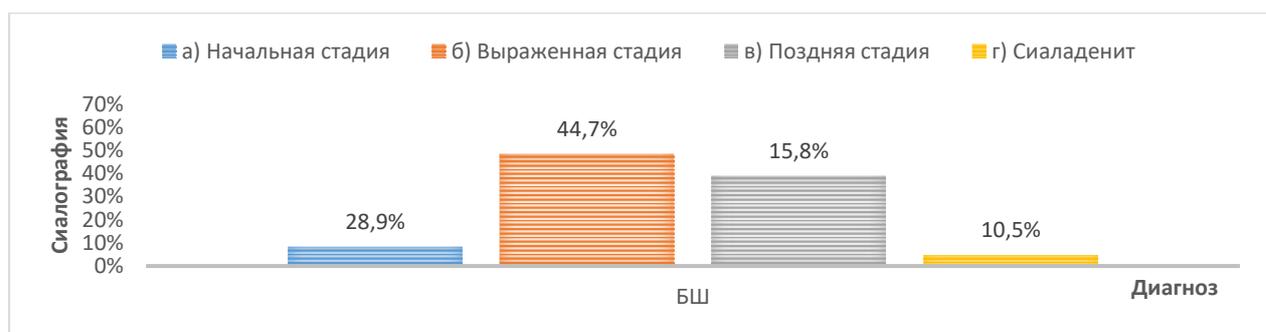


Рисунок 28 – Сиалографическое исследование у пациентов СШ+ РА

Морфологические исследования биоптатов малой слюнной железы при первичном обследовании проведено у 49 пациентов СШ+ РА.

Среднестатистические показатели наличия лимфогистиоцитарного инфильтрата составили 100 [60;150].

Изменения в биоптатах малой слюнной железы, характерные для начальной стадии, были у 3 (5,3%) пациентов, выраженной стадии – у 13 (26,3%), поздней – у 33 (68,4%) (Рисунок 29).

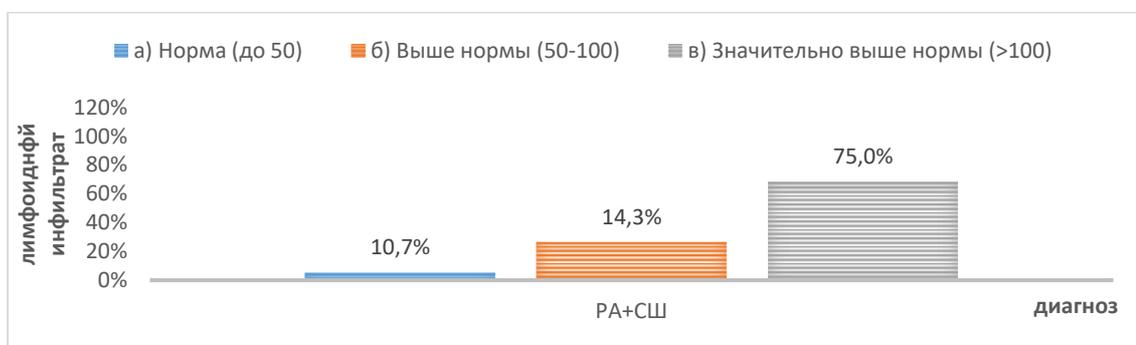


Рисунок 29 – Наличие лимфоидного инфильтрата у больных СШ +РА

Во всех биоптатах дольковое строение железы было сохранено. Количество ацинусов снижено незначительно у 26 (52,3%) пациентов, норма / значительное снижение отмечено у равного количества пациентов 10 (21,1%) / 10 (21,1%), умеренное снижение (ближе к норме) имели 3 (5,3%) пациента (Рисунок 30).

Белковые полулуния представлены не везде и выражены неравномерно в 44 (89,5%) случаях. Внутридольковые и междольковые выводные протоки значительно расширены у 29 (59,1%) пациентов и незначительно/местами

расширены у 20 (40,8%) пациентов, местами заполнены застойной слизью, эпителий их был уплощён. Инфильтраты локализовались в основном перидуктально. Лимфогистиоплазмо-цитарная инфильтрация носила очагово-диффузный или диффузный характер и содержала более 100 клеток (Рисунок 31).

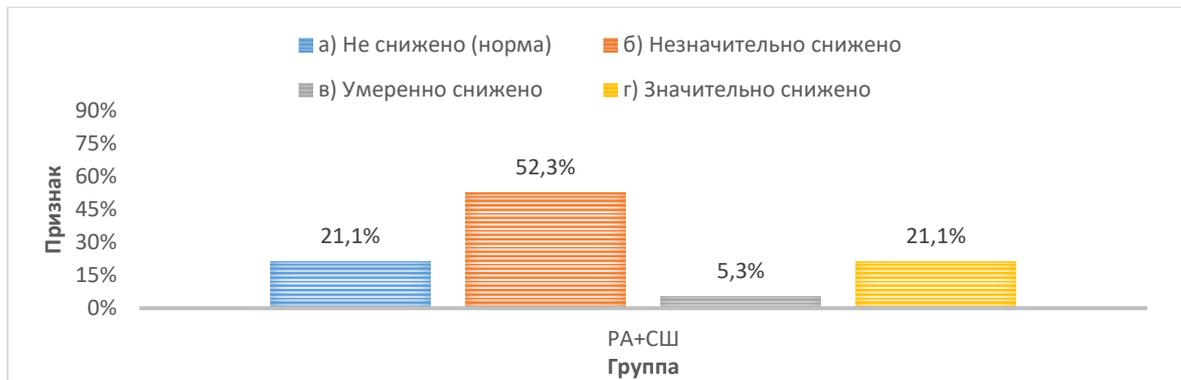


Рисунок 30 – Структурные компоненты железы, количество сохранившихся ацинусов в малой слюнной железе у пациентов СШ+ РА

В основном обнаруживался умеренный – 15 (31,6%) и выраженный – 26 (52,6%) перидуктальный и периацинарный склероз, липоматоз и отек. Васкулиты в биоптатах не встречались. Морфологические изменения в биоптатах малых слюнных желез были характерны для выраженной стадии заболевания.

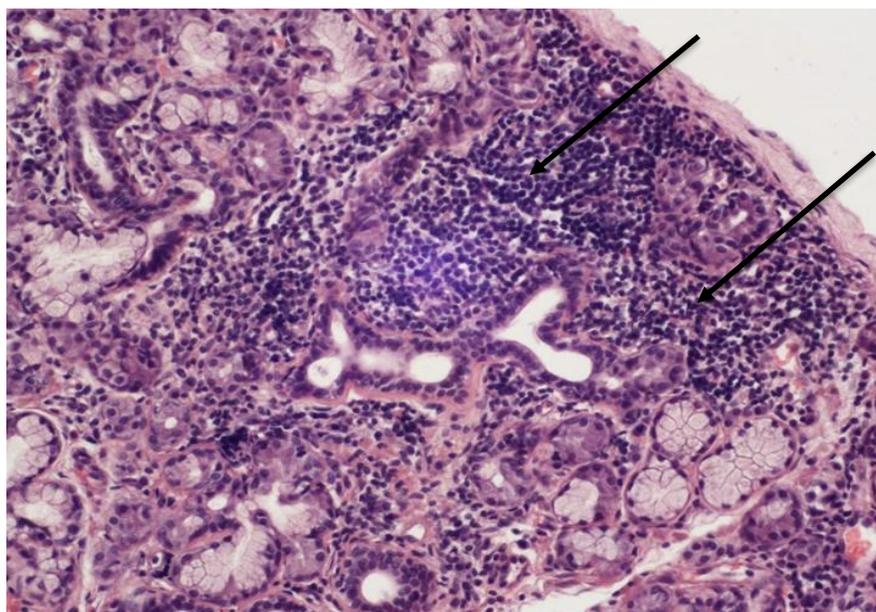


Рисунок 31 – Гистологический препарат. Диагноз: СШ+ РА. Долька малой слюнной железы. Выраженный сиаладенит. Лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы дольки до 200 элементов в поле зрения. Окраска гематоксилином и эозином $\times 100$

Таким образом, анализируя некоторые стоматологические проявления заболевания у пациентов с РА+СШ на фоне проводимой патогенетической терапии у 11 пациентов (22,5%) имеющих сухость периодического характера стали чаще отмечать отсутствие сухости в полости рта, в плоть до его полного исчезновения, отмечено усиление слюноотделения до нормы у 9 (18,4%) пациентов (Рисунок 32).

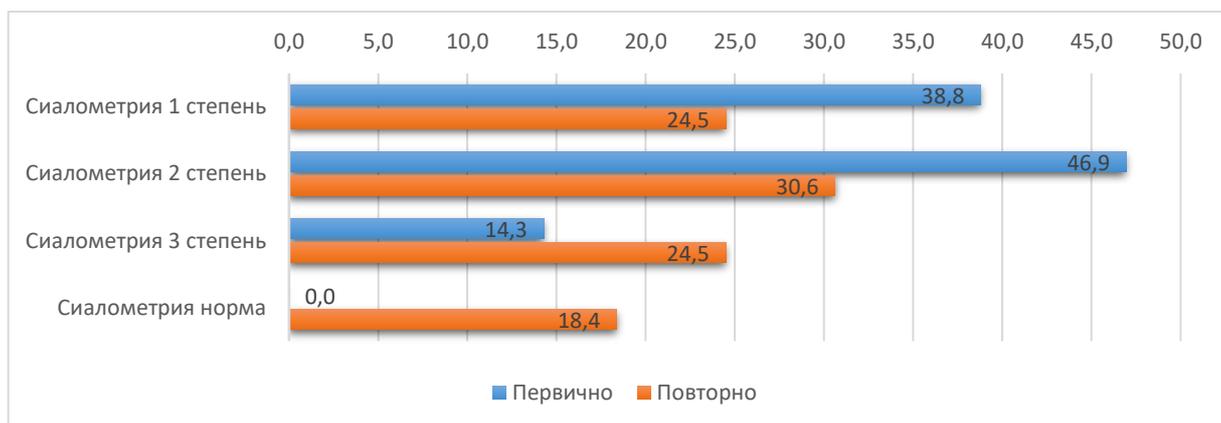


Рисунок 32 – результаты сиалометрии до лечения и на фоне терапии у пациентов с синдромом Шегрена с ревматоидным артритом (СШ+РА)

Однако у 6 пациентов (12,3%) на фоне принимаемой терапии продолжала снижаться секреторная активность.

На 24,5% (12) уменьшился процент обострений хронического паротита (Рисунок 33).



Рисунок 33 – Жалобы на обострение хронического паротита до лечения и на фоне терапии у пациентов с синдромом Шегрена с ревматоидным артритом (РА+ СШ)

Отмечено незначительное улучшение сиалографической картины, переход выраженной стадии паренхиматозного паротита в начальную имелось у 5 (10,2%) пациентов (Рисунок 34).

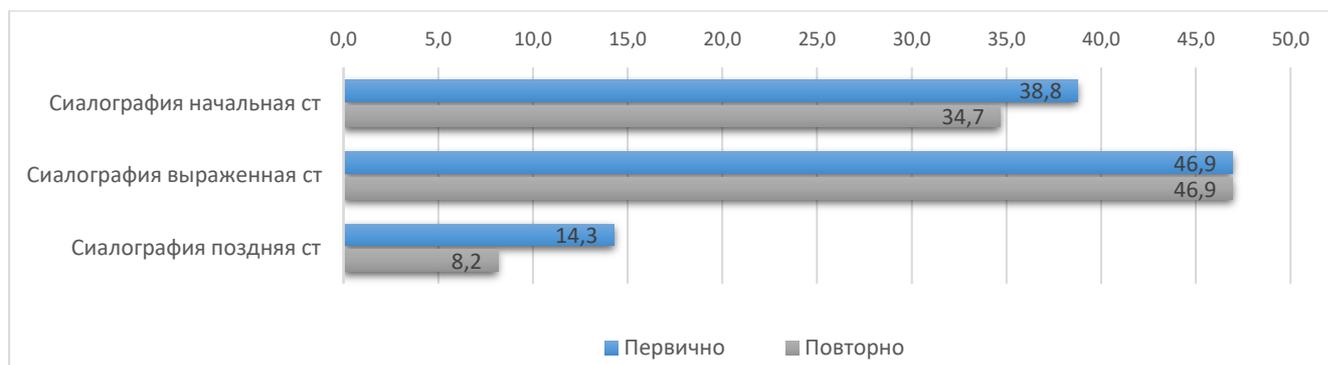


Рисунок 34 – Сравнение сиалогрфического исследования до лечения и на фоне терапии у пациентов с синдромом Шегрена с ревматоидным артритом

3.2.3. Состояние слюнных желёз и органов полости рта у пациентов с синдромом Шегрена в сочетании с системной красной волчанкой (СШ+СКВ)

Группа больных с системной красной волчанкой в сочетании с синдромом Шегрена (СШ+СКВ) включала 52 пациента, среди них 47 женщин, 5 мужчин, средний возраст которых был 45 [32;55] лет, время наблюдения 9 [6;12] лет (длительность заболевания учитывалась с момента постановки основного диагноза – СКВ).

При первичном осмотре и сборе анамнеза жалобы на сухость во рту постоянного характера предъявляли 2 (3,8%) пациента, периодического характера 43 (82,7%) пациента и 7 (13,5%) пациентов сухость не замечали. Обострение хронического паротита отрицали 33 (63,5%) пациент, постоянные рецидивы отмечены у 5 (9,6%) и периодические у 14 (26,9%) пациентов.

При внешнем осмотре отсутствовало увеличение ОСЖ у 9 (17,3%) пациентов, значительное увеличение у 2 (3,9%) и незначительное увеличение присутствовало у 41 (78,8%) больных.

При проведении сиалометрии нормальное слюноотделение отмечено у 7 (13,5%) пациентов. У 45 пациентов выявлена разная степень снижения секреции: начальная стадия снижения отмечена у 31 (59,6%), выраженная – у 19 (36,5%) и поздняя стадия у 2 (3,8%) больных. Среднестатистические показатели количества слюны при сиалометрии составили $2,38 \pm 0,3$. Сиалогрфически начальная стадия

паренхиматозного паротита выявлена у 31 (59,6%) пациента, выраженная стадия – у 19 (36,5%) и поздняя стадия у 2 (3,8%).

При плановом посещении стоматолога, жалобы на постоянную сухость в полости рта предъявляли 11 (21,2%) больных, периодическую – 19 (36,5%) пациентов. В 22 (42,3%) случаях жалобы на ощущение сухости во рту отсутствовали.

Обострения хронического паротита были отмечены однократно у 6 (11,5%) пациентов, периодическое у 4 (7,7%) человек. У большинства больных 42 (80,8%) обострения паротита не было по данным анамнеза.

Обострений субмакиллита не отмечено.

Внешний осмотр: обращали внимание на интенсивность и локализацию эритематозных высыпаний, связанных с основным заболеванием, к которым можно отнести: изменение цвета кожных покровов (гиперемия, появление эритематозной сыпи различной локализации). Типичное для СКВ поражение кожи лица, в виде эритематозной сыпи типа «бабочки» была у 4 (7,7%) больных, телеангиоэктазии у 5 (9,6%).

При визуальном осмотре у 3 (5,8%) имелось значительное увеличение околоушных слюнных желез, что подтверждалось и пальпаторно. Не визуализировалось за счет увеличения объёма жировой ткани, на фоне имеющегося кушингоида, но пальпаторно определялись у 21 (40,4%) и незначительно пальпировались у 27 (51,9%) пациентов, у 1 (1,9%) пациента железы находились в пределах анатомические границы.

По консистенции мягкоэластические ОСЖ были у 27 (52,9%) человек, плотноваты/уплотнены у 2 (3,9%) человек и дольчатое строение 3 (5,9%). Бугристая поверхность не отмечена. Увеличение поднижнечелюстных слюнных желез пальпаторно не выявлено, они находились в пределах анатомических границ.

При осмотре рта цвет слизистой оболочки у 45 (86,5%) больных был бледно – розовым, без признаков воспаления. Гиперемия отмечалась только у 7 (13,5%) пациентов. При обследовании участков слизистой оболочки твердого неба отмечено

проявление васкулита в виде энантемы у 1 пациента (1,9%) на Рисунке 35, элементы КПЛ – у 2 (3,8%) пациентов.



Рисунок 35 – Наличие проявлений васкулита на твёрдом небе

Достаточное количество свободной слюны «озерца» отмечено у 27 (51,9%) пациентов, умеренное количество у 1 (1,9%), у 21 (40,4%) пациента слюны было мало, и полное отсутствие – у 3 (5,8%) пациентов (Рисунок 36).

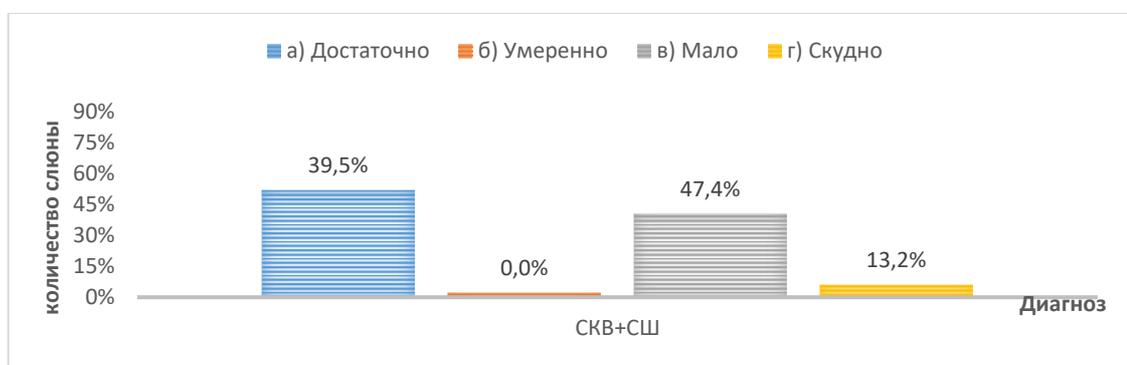


Рисунок 36 – Количество свободной слюны «озерца», у пациентов с синдромом Шегрена с системной красной волчанкой (СШ+ СКВ)

Слизистая оболочка языка у пациентов с СШ+СКВ была обычного цвета и без видимой патологии у 31 (58,8%) пациента, незначительная сухость, потерей бархатистого вида и неравномерным распределением нитевидных сосочков определялась у 14 (27,5%) человек, гиперемия – у 1 (2,0%) пациента, складчатость – у 5 (9,8%). Сглаженность сосочкового рельефа отмечена у 3 пациентов (5,9%) и еще у 2 (3,9%) выявлены участки десквамации эпителия. У пациентов в группе с СШ+СКВ

среднее значение КПУ составило 19 [12-24]. Структурный анализ КПУ показал, что кариозных полостей (К) было 5 [1-14]; пломб (П) – 6 [2-9]; удаленных зубов (У) – 4 [1-8].

Отмечали незначительное преобладание показателя (П) над всеми остальными. У большинства 24 (48,0%) отмечался кариес обычной локализации, пришеечный – у 9 (17,0%) пациентов, что может говорить о более выраженной стадии заболевания у этих пациентов.

Некариозные поражения в виде стирания эмали и дентина жевательных поверхностей и режущих краёв зубов были у 7 (13,0%), меловидные пятна – у 4 (7,5%) и клиновидный дефект – у 2 (3,0%) пациентов, сколы эмали у 6 (11,5%). Индексная оценка гигиенического состояния полости рта у половины пациентов с СШ+СКВ (46,2%), имевших выраженную стадию поражения слюнных желез выявила неадекватный уровень гигиены, у второй половины 48,1%, имевшей начальные проявления поражения, он был удовлетворительным. И среднее значения индекса составили: индекс ОНI-S 1,5 [1,3-1,9] (Рисунок 37). Средний индекс Russel (ПИ) составил-1,4 [0,9-1,6], преобладание пародонтита начальной степени тяжести.

Налет на языке практически отсутствовал у 43 (82,4%), у 6 (11,8%) пациентов был густой белый налет, и у 3 (5,9%) отмечен желтоватый оттенок плохо снимающегося налета.

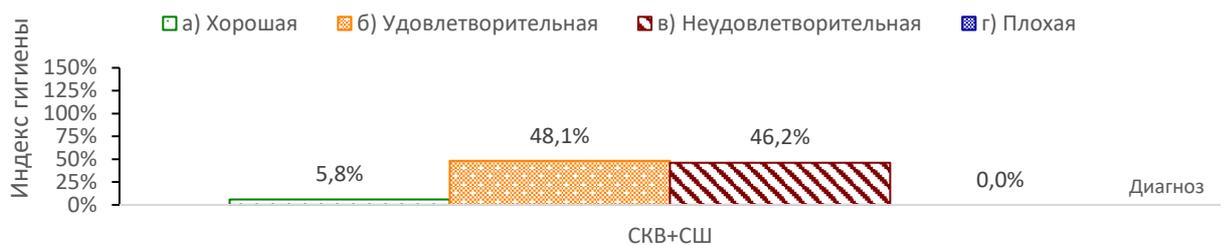


Рисунок 37 – Гигиенический индекс ОНI-S у пациентов с синдромом Шегрена с системной красной волчанкой (СКВ+СШ)

По данным сиалометрии нормальное слюноотделение присутствовало у 15 пациентов. У 37 пациентов выявлена разная степень снижения секреции: начальная стадия ксеростомии отмечена у 21 (40,3%), выраженная – у 12 (23%) и поздняя стадия – у 4 (7,7%) больных.

Среднестатистические показатели количества слюны при сиалометрии у данной группы пациентов составил 2,4 [1,7- 4,0] мл.

При визуальной оценке полученной слюны воспалительный осадок отмечен у 27 (52,9%) больных, слущенный эпителий – у 26 (51,0%), «ферментативный» осадок – у 4 (7,8%) пациентов, помутнение секрета – у 3 (5,9%), желеобразная капля из протока – у 2 (3,9%) пациентов (Рисунки 38, 39).



Рисунок 38 – «Воспалительный» осадок



Рисунок 39 – «Ферментативный» осадок» (белковая агрегация)

По данным сиалогфии начальная стадия паренхиматозного паротита выявлена у 21 (39,2%) пациента, для которой характерно наличие мелкоточечных полостей, неравномерное заполнение паренхимы в виде «облачков»,

прерывистость протоков железы или их отсутствие. Околоушный проток имел чёткие контуры, но местами имелись сужения и расширения (Рисунок 40).



Рисунок 40 – Сиалограмма. Боковая проекция. Паренхиматозный паротит, начальная стадия при СШ+СКВ. Паренхима железы определяется не везде. Мелкие протоки не определяются. В паренхиме определяются множество мелких (1 мм) полостей. Околоушный проток без изменений

Выраженная стадия выявлена у 23 (45,1%) пациентов, о чем свидетельствует увеличение количества и размера полостей в паренхиме; неровные нечеткие контуры околоушного протока, нечёткость заполнения полостей и протоков определяется на всех сиалограммах (Рисунок 41).

Поздняя стадия имела место у 5 (9,8%) пациентов: средние полости были ещё более размытыми контурами, нарастала прерывистость и размытость контуров протоков всех калибров (Рисунок 42).



Рисунок 41 – Сиалогамма. Боковая проекция. Паренхиматозный паротит выраженная стадия при СШ+СКВ. В паренхиме множество мелких и средних полостей с уровнем жидкости, мелкие протоки определяются не везде, прерывистые. Основной выводной проток с участками сужений



Рисунок 42 – Сиалогамма. Прямая проекция. Поздняя стадия СШ + СКВ. Поздняя стадия паренхиматозного паротита. Паренхима железы отсутствует, в паренхиме множество мелких и средних полостей. Протоки железы определяются не везде нечеткие, мелкие протоки не определяются

При сравнении данных сиалографического исследования видно, что у пациентов с СШ+СКВ преобладает начальная и выраженная стадии паренхиматозного паротита (Рисунок 43). У 3 (5,9%) пациентов имел место сиаладенит/ сиаладеноз.

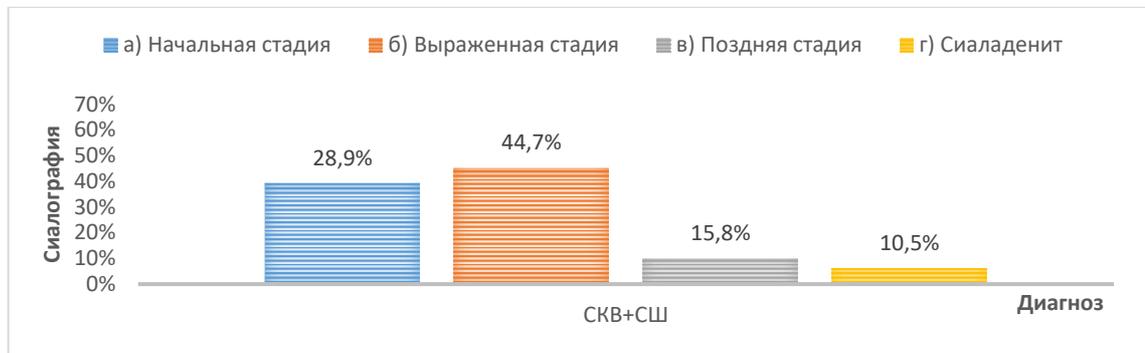


Рисунок 43 – Сиалографическое исследование у пациентов с синдромом Шегрена с системной красной волчанкой (СШ+СКВ)

Гистологическое исследование биоптатов малых слюнных желез проведено у 52 пациентов СШ+СКВ при первичном обследовании.

Среднестатистические показатели наличия лимфогистиоцитарного инфильтрата в малых слюнных железах в данной группе составили 100 [60 -140].

Начальная стадия поражения малых слюнных желез выявлена у 8 (15,2%) человек, выраженная стадии у 19 (36,4%), поздняя у 25 (48,5%).

Обращает внимание сохранность долькового строения малых слюнных желез во всех препаратах у пациентов данной группы.

Достаточное количество ацинусов было у 24 (45,5%), незначительно снижено у 19 (36,4%) пациентов. Значительное снижение ацинусов, которое отмечается при утяжелении процесса, отмечено у 3 (6,1%) человек (Рисунок 44).

Белковые полулуния представлены не везде и были выражены неравномерно у 42 (81,8%) пациентов. Достаточное количество имели только 10 (18,2%) пациентов.

Внутридольковые и междольковые выводные протоки значительно расширены в 22 (42,4%) биоптатах и незначительно/местами расширены у 22 (42,4%), ослизнение стромы отмечено у 10 (30,3%) пациентов, их эпителий был уплощён. Умеренно выраженный очаговый междольковый и перидуктальный

склероз был определён почти во всех биоптатах, за исключением 4 (12,5%) случаев, где он не определялся.

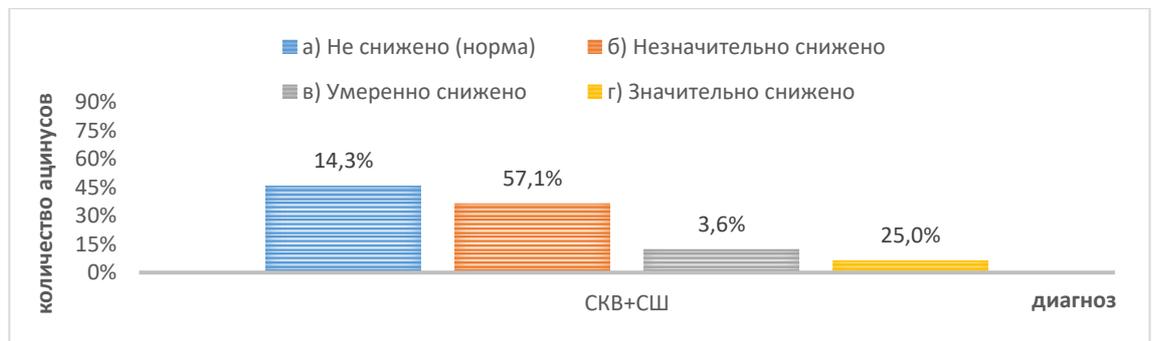


Рисунок 44 – Количество ацинусов в биоптате малой слюнной железы у пациентов с синдромом Шегрена с системной красной волчанкой (СШ +СКВ)

В перидуктальных пространствах определялись очаги лимфогистиоцитарной инфильтрации до 50 клеток у 8 (15,2%) пациентов, от 50–100 клеток у 19 (36,4%) и выше 100 клеток определялось у 25 (48,5%) (Рисунок 45).

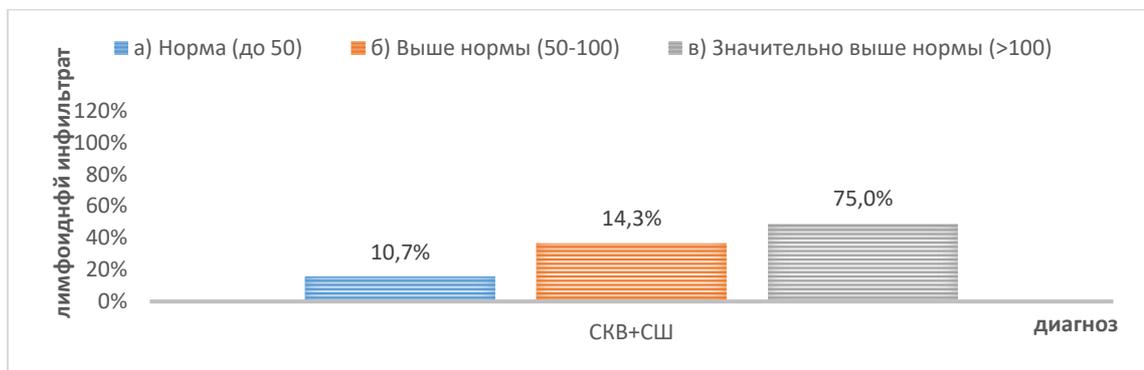


Рисунок 45 – Количество лимфоидного инфильтрата в биоптате у пациентов с синдромом Шегрена с системной красной волчанкой

Инфильтраты локализовались в основном перидуктально. Васкулиты обнаружены в 3 (9,1%) биоптатах. Морфологические изменения в биоптатах малых слюнных желез были характерны для начальной и выраженной стадии заболевания.

При сопоставлении стоматологических проявлений заболевания у пациентов СШ+СКВ на фоне получаемой патогенетической терапии отмечены следующие изменения: увеличился процент пациентов с отсутствием жалоб на сухость в полости рта на 28,9% (15), улучшение слюноотделения отмечено у 28,8% (15)

пациентов, выраженная степень снижения секреции уменьшилась на 13,5% (7) (Рисунок 46).

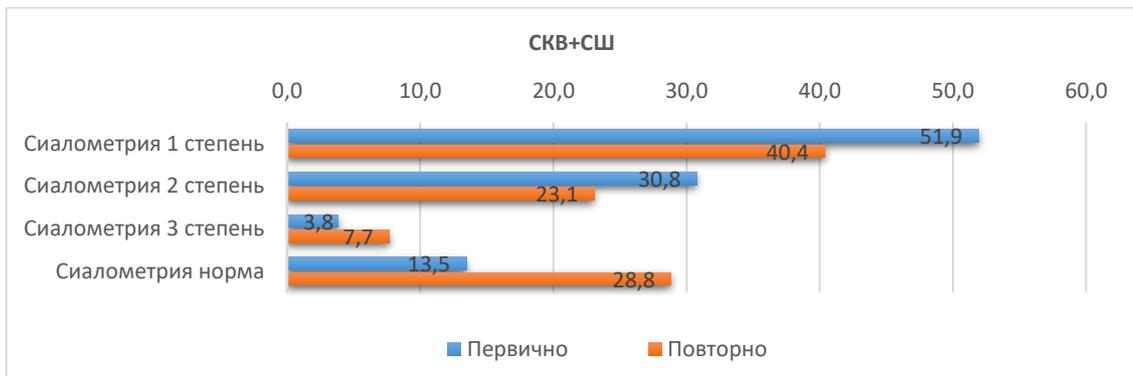


Рисунок 46 – Сопоставление данных сиалометрии до лечения и на фоне терапии у пациентов с синдромом Шегрена с системной красной волчанкой

Снизился процент рецидивов хронического паротита у 17,3% (9) (Рисунок 47).

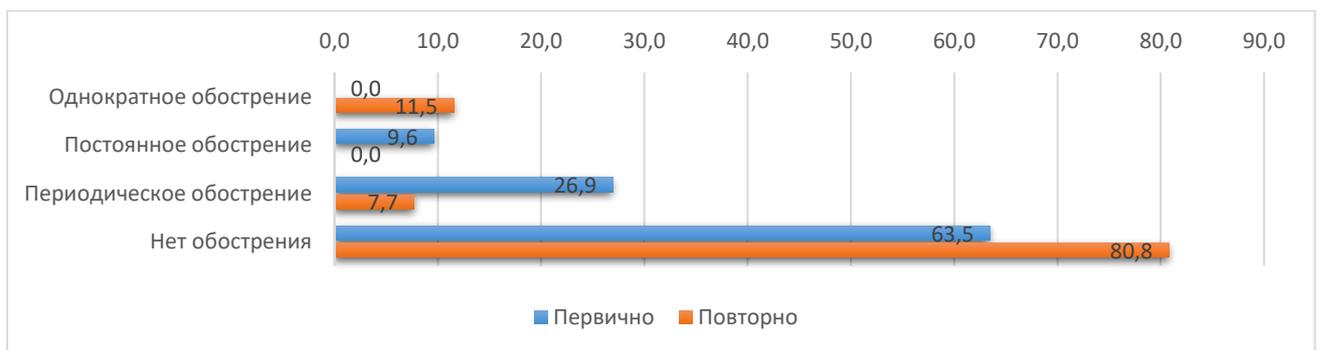


Рисунок 47 – Жалобы на обострение хронического паротита до лечения и на фоне терапии у пациентов с синдромом Шегрена с системной красной волчанкой

Отмечено улучшение сиалографической картины, переход выраженной стадии паренхиматозного паротита в начальную отмечен у 3 (5,7%) пациентов (Рисунок 48).

Однако, на фоне стабилизации заболевания у части больных, остаётся процент 3 (3,8%) пациентов со снижением секреции, увеличиваются жалобы на ощущение постоянной сухости у 9 (17,5%) наблюдаемых и ухудшение сиалографической картины у 7 (13,4%) пациентов.

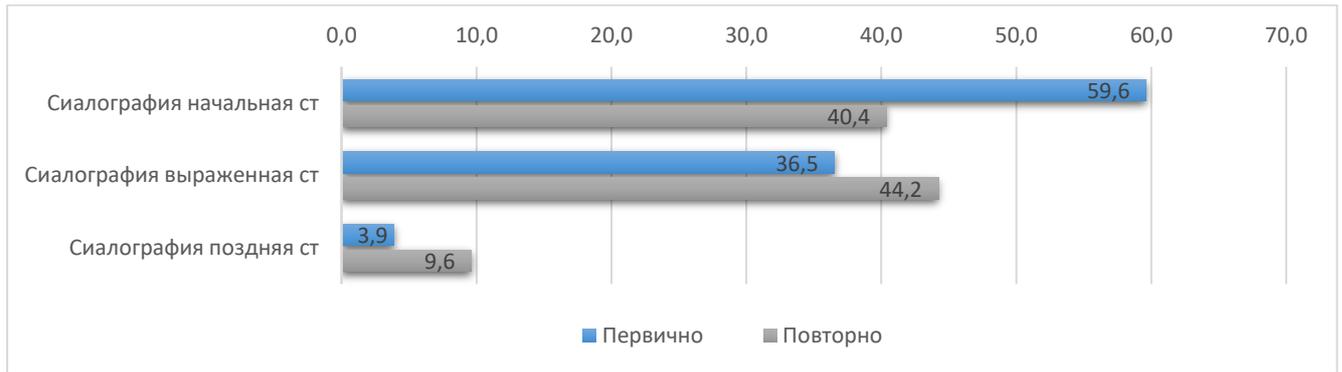


Рисунок 48 – Сиалографическая картина до лечения и на фоне лечения у пациентов синдромом Шегрена с системной красной волчанкой (СШ +СКВ)

3.2.4. Состояние слюнных желёз и органов полости рта у пациентов с синдромом Шегрена в сочетании с системной склеродермией (СШ+ССД)

Синдром Шегрена в сочетании с системной склеродермией (СШ+ССД) установлен у 38 пациентов (37 женщин, 1 мужчина), средний возраст которых был 59 [49-65] лет, время наблюдения 9 [7-10] лет, длительность заболевания учитывалась с момента постановки СШ при уже имеющемся основном диагнозе.

При внешнем осмотре у многих пациентов отмечался кожный синдром в виде отека и индурации (уплотнения, отвердения), гиперпигментация и депигментация. Поражение кожи лица и кистей (склеродактилия) была характерна для значительной группы пациентов.

Телеангиоэктазии локализовались преимущественно на коже лица (Рисунок 49).

К характерным жалобам в начале заболевания можно отнести повышенную чувствительность кожи лица к холоду, кратковременное ощущение скованности, онемение или ощущение покалывания в разных участках лица, чувство напряжения и неловкости вокруг ротовой щели. Симптомы нарастают с утяжелением процесса. Последующие изменения кожных покровов приводило к резкому изменению облика больного в виде амимии. Имелись частые жалобы на сухость в полости рта и затруднение проглатывания пищи, которые иногда достигали симптома дисфагии. Затруднение глотания пищи могло быть связано как с

поражением слюнных желез при СШ и ксеростомией, так и со склеродермическим поражением пищевода. Проявления чувства дискомфорта в полости рта, травмирование слизистой оболочки могли быть как следствием атрофических процессов при склеротических изменениях соединительной ткани при ССД, так и проявлением недостатка секреции слюны при СШ.



Рисунок 49 – Наличие телеангиоэктазий на коже лица и губах при системной склеродермии +синдром Шегрена (СШ+ССД)

При первичном осмотре, при сборе анамнеза жалобы на сухость в полости рта постоянного характера предъявляли 3 (8%) пациента, периодического характера 27 (71%) человек и 8 (21%) пациентов сухость не замечали. Обострение хронического паротита отрицали 18 (47,4%) пациентов, постоянные рецидивы отмечены у 8 (21%) и периодические у 12 (31,6%) пациентов.

При внешнем осмотре отсутствовало увеличение ОСЖ у 9 (32,7%) пациентов, значительное увеличение имелось у одного пациента (2,6%) и незначительное увеличение у 28 (73,7%) больных. Нормальное слюноотделение из протока ОСЖ не отмечено, начальная степень ксеростомии у 24 (63,2%) человек, выраженная у 11 (28,9%) и поздняя стадия у 3 (7,9%) больных. Среднестатистические показатели количества слюны при сиалометрии составили $2,47 \pm 0,04$ миллилитра, что свидетельствует о начальной степени ксеростомии и незначительном снижении функции слюнных желёз. Сиалографически: начальная стадия паренхиматозного паротита выявлена у 20 (55,6%) больных, выраженная – у 11 (28,9%) пациентов, поздняя – 3 (7,8%).

При плановом осмотре жалобы на постоянную сухость в полости рта предъявляли 8 (21,1%) человек, периодически сухость испытывали 19 (50,0%) пациентов. Остальные 11 (28,9%) пациентов жалоб на сухость не предъявляли.

У большинства 30 (79,0%) пациентов обострения хронического паротита отсутствовали, однократное обострение - у 5 (13,1%) пациентов, периодические обострения – у 3 (7,9%) человек.

При внешнем осмотре вследствие уплотнения кожи лица, характерно для всех пациентов с ССД и СШ+ССД уменьшается подвижность мимических мышц, отсутствует естественная складчатость вокруг лба, глаз, в носогубных областях. При пальпации кожа лица холодная, плотная, хрящеподобной консистенции. Уже в начальной стадии заболевания губы вовлекаются в общий патологический процесс. В начальной стадии заболевания отмечается нарушение четкой границы красной каймы губ, её «размытость», это наиболее характерный признак. Характерно появление единичных или множественных радиальных складок, которые как бы сжимают ротовую щель – симптом кисета. В результате сужения ротовой щели зубы лишаются естественного прикрытия и остаются обнажёнными. При визуальной оценке, из-за уплотнения мышечного каркаса не всегда удаётся определить имеется ли изменение размеров ОСЖ.

Незначительное увеличение ОСЖ без визуализации, пальпаторно было у 21 (55,3%), значительное, визуальное и пальпаторное увеличение – у 5 (13,2%), ОСЖ оставались в пределах анатомических границ у 12 (31,6%) пациентов.

При пальпации определение размера ОСЖ у пациентов со склеродермией затруднено из-за уплотнения кожи лица. При глубокой пальпации консистенция желез практически у всех пациентов была мягкая 21 (55,3%), уплотнение отмечено у 5 (13,2%) больных.

У большей части пациентов 36 (94,7%) изменений в поднижнечелюстных слюнных железах не отмечено. Незначительное увеличение имели 2 (5,3%) пациента.

При инструментальном осмотре полости рта слизистая оболочка была бледно-розового цвета у 30 (78,9%) пациентов, у некоторых из них, в зависимости

от стадии поражения основным заболеванием, была уплотнена и выглядела анемичной. Гиперемия отмечена у 8 (21,1%) человек, у некоторых больных наблюдалась бурая пигментация и наличие телеангиэктазий.

У 2 (5,3%) пациентов в углах рта имелись «заеды». Трещины гиперемированы, глубокие, края кратера утолщены, двустороннее поражение (Рисунок 50).



Рисунок 50 – Ангулярный хейлит. Клиническая картина

Достаточное количество свободной слюны «озерца» отмечено у 15 (39,5%) пациентов, у 18 (47,4%) слюны было мало, полное её отсутствие в подъязычной области было у 5 (13,2%) (Рисунок 51).

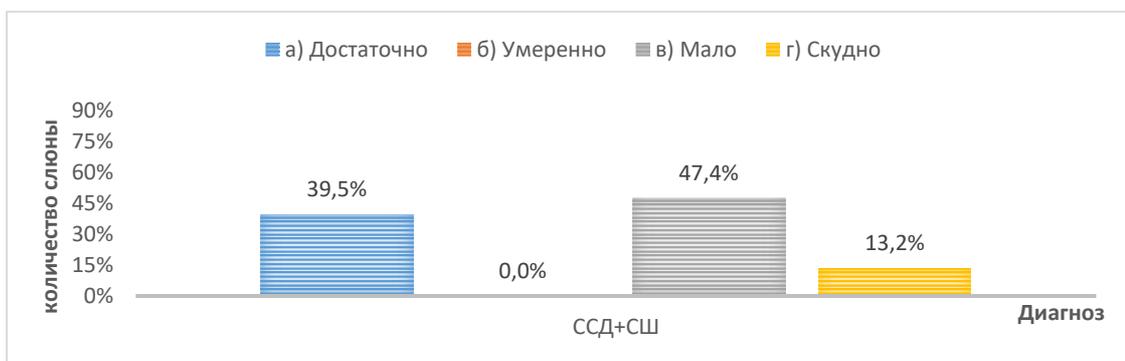


Рисунок 51 – Количество свободной слюны «озерца» при СШ+ССД

Налет на языке сочетался с десквамацией эпителия, у 2 (5,3%) пациентов он был белого цвета, желтоватый налет имел 1 (2,6%) пациента.

В данной группе характерным для данного заболевания признаком являлось склерозирование, укорочение уздечки языка, у 9 (23,7%) пациентов изменения были значительно выражены и вызывали ограничение подвижности языка, так называемый «птичий язык» (Рисунок 52).



Рисунок 52 – Склерозирование, укорочение уздечки языка

При осмотре полости рта обращает на себя внимание высокая распространенность кариеса, среднее значение КПУ при СШ+ССД 23[16-28]. Структурный анализ КПУ показал, поражение кариозным процессом (К) было 5[1-3]; пломб (П) – 3[1-5]; удаленных зубов (У) – 6[3-14]. Кариозные поражения различной локализации отмечались у 21 (56,8%) пациента, прищечная локализация была у 11 (29,7%) пациентов.

Некариозные поражения зубов выявлены в меньшей степени, чем кариозные. Патологическая стираемость эмали отмечена у 4 (10,8%) пациентов, сколы эмали – у 2 (5,4%). Оценка гигиенического индекса состояния полости рта выявила неадекватный уровень гигиены полости рта в 97,4%, среднее значение индекса составило: индекс ОНІ-S 1,8 [1,7-2,0] (Рисунок 53). Средний индекс Russel (ПИ) составил -1,7 [1,4- 2,5], что характерно для пародонтита среднетяжелой степени тяжести.



Рисунок 53 – Показатели гигиены. ОНИ-S гигиенический индекс

Проведение **сиалометрии** пациентам было затруднено из-за плотности мягких тканей, устье выводного протока слюнной железы определялось с трудом на склерозированной слизистой оболочке.

Нормальное слюноотделение из протока ОСЖ отмечено у 12 (31,5%) пациентов, начальная степень снижения – у 6 (15,8%) человек, выраженная – у 11 (29%) и поздняя стадия – у 9 (23,7%) больных. Среднестатистические показатели количества слюны при сиалометрии составили 1,6 [0,9-3,2] миллилитров, что свидетельствует о начально выраженной степени ксеростомии и снижении функции слюнных желёз.

При визуальной оценке состояния слюны воспалительный осадок отмечен у 26 (68,4%) больных, слущенный эпителий – у 12 (31,6%), «ферментативный» осадок (плотный, мутный осадок, медленно растворимый при перемешивании секрета) – у 2 (5,3%), помутнение секрета – у 7 (18,4%). Желеобразная капля из протока выделялась при массировании железы у 2 (5,3%) пациентов.

На сиалограммах у большей части пациентов отмечено наличие паренхиматозного паротита на разных стадиях. У 11 (28,9%) пациентов в *начальной* стадии паренхиматозного паротита на рентгенограмме определялись мелкие полости, в основном с нечеткими контурами, протоки концевого отдела (V порядка) железы практически не определялись или имели чередующиеся сужения и расширения. Околоушный проток так же имеет сужения и расширения на всём протяжении (Рисунок 54).



Рисунок 54 – Сиалограмма. Начально-выраженная стадия паренхиматозного паротита. Диагноз: СШ+ССД. Боковая проекция, в паренхиме определяется множество мелких и средних полостей, мелкие протоки не определяются, основной выводной проток имеет сужения и расширения

У 17 (44,7%) пациентов в *выраженной* стадии размеры полости были больше, протоковая система железы местами не определялась совсем, в патологический процесс были вовлечены более крупные протоки (III и IV порядка) (Рисунок 55).

У 6 (15,8%) пациентов в *поздней* стадии паренхима не заполнялась контрастным веществом, вместо неё определялось небольшое количество неровных и нечетких средних полостей, все протоки выглядели расширенными, признаки нечеткости прослеживались везде (Рисунок 56).

У 4 (10,5%) пациентов отмечено незначительное расширение мелких выводных протоков, что не характерно для СШ и расценивается как протоковый сиаладенит/сиалоденоз при РЗ (Рисунок 57).

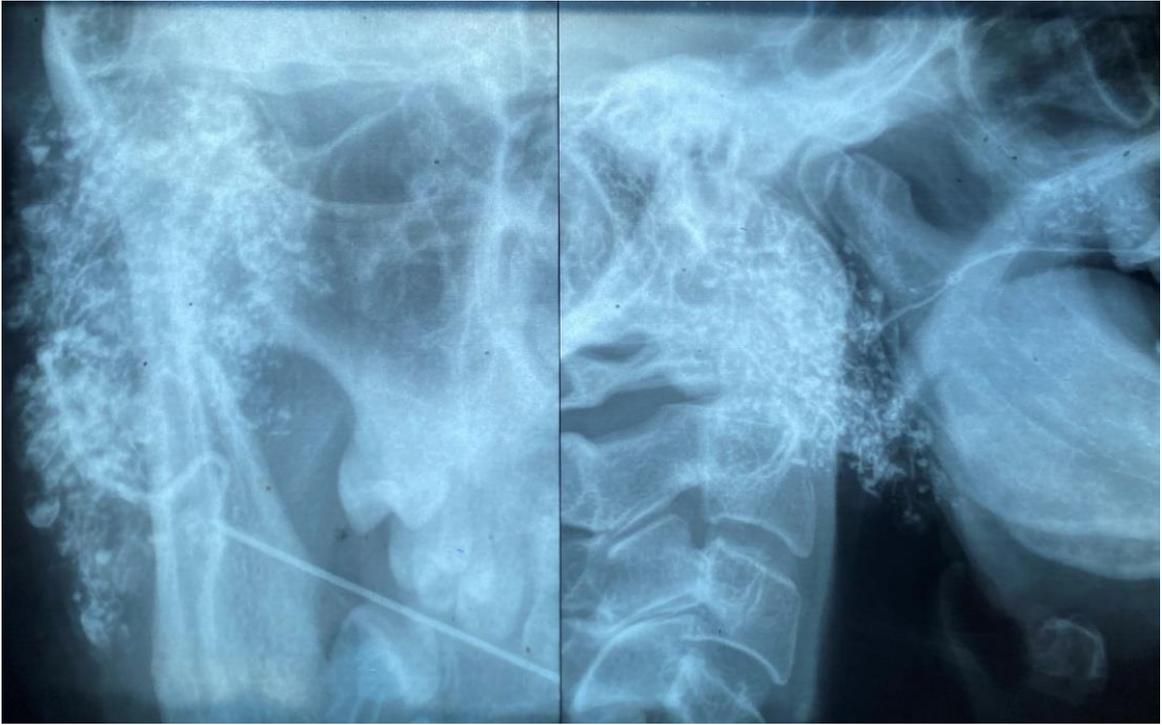


Рисунок 55 – Сиалограмма. Боковая проекция и прямая проекция. Диагноз: СШ+ССД. Выраженно – поздняя стадия паренхиматозного паротита. В паренхиме железы определяются полости мелкого и среднего калибра, местами с уровнем жидкости, некоторые полости имеют размытые контуры. Протоки железы не определяются



Рисунок 56 – Сиалограмма. Боковая проекция. Диагноз: СШ+ССД. Поздняя стадия паренхиматозного паротита. Протоки железы не определяются. Околоушный порток с участками сужений и расширений, имеет слегка размытые контуры. Деструкция слюнной железы

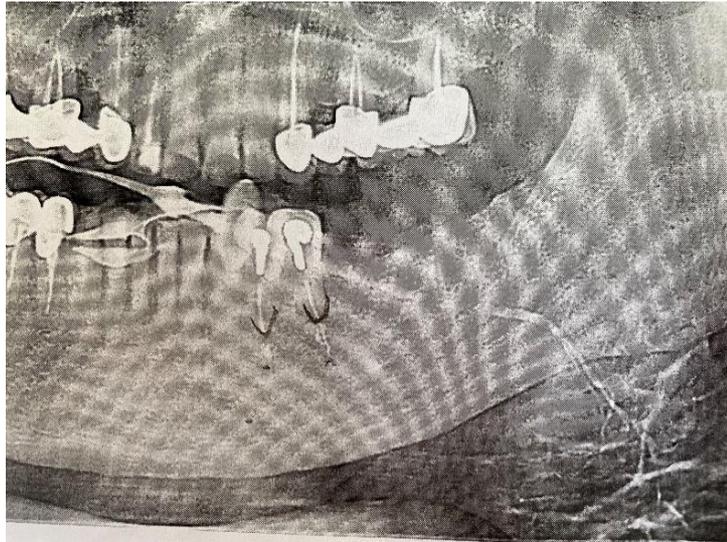


Рисунок 57 – Сиалограмма подчелюстной слюнной железы. Диагноз: СШ+ССД. Протоковый сиаденит поднижнечелюстной слюнной железы (протоки малого среднего калибра местами не определяются, местами прерывистые, определяется небольшое расширение основного выводного протока)

При сравнении данных сиалографического исследования видно, что у пациентов с СШ+ССД преобладает начальная и в большей степени выраженная стадии паренхиматозного паротита (Рисунок 58).

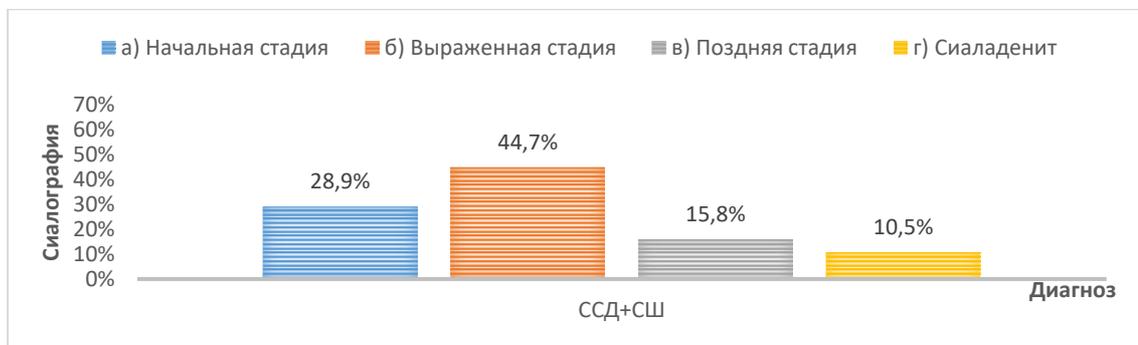


Рисунок 58 – Сиалографическое исследование у пациентов СШ+ССД

Гистологические исследования биоптатов малых слюнных желез проведены у 38 пациентов при первичном обследовании. Средние статистические показатели наличия лимфогистиоцитарного инфильтрата в малых слюнных железах в данной группе составили 100 [60-200] (Рисунок 59).

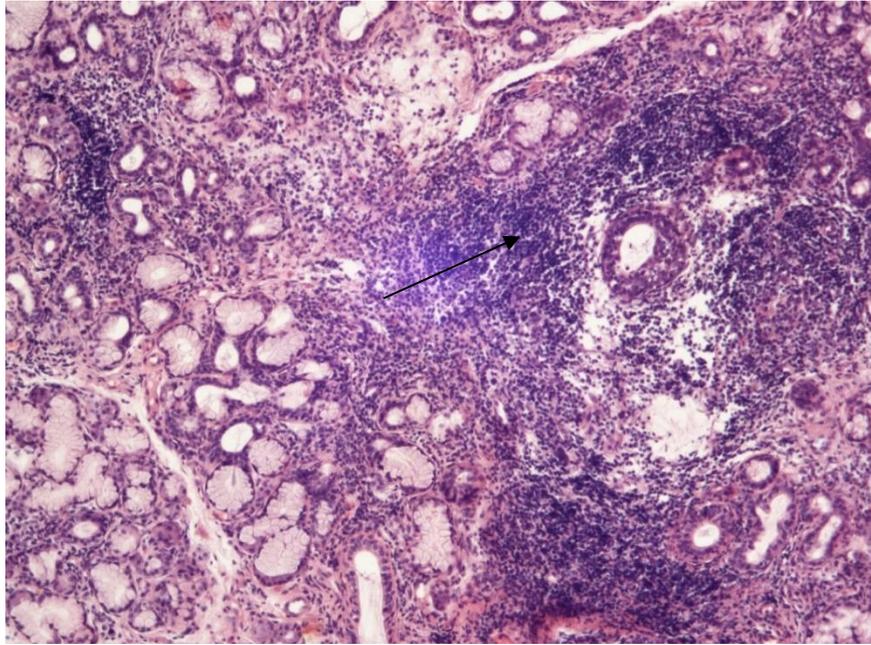


Рисунок 59 – Выявленно-поздняя стадия СШ+ССД. Хронический сиаладенит. Количество ацинусов значительно снижено. Выводные протоки с разной степенью расширения и с уплощением эпителия. Лимфогистиоцитарная инфильтрация до 200 клеток в поле зрения. Выраженный склероз

Выявлены изменения в биоптатах малых слюнных желез, характерные для начальной стадии заболевания отмечены в 4 (10,7%), для выраженной стадии – в 6 (14,3%), а для поздней – в 28 (75,0%) биоптатах (Рисунок 60).

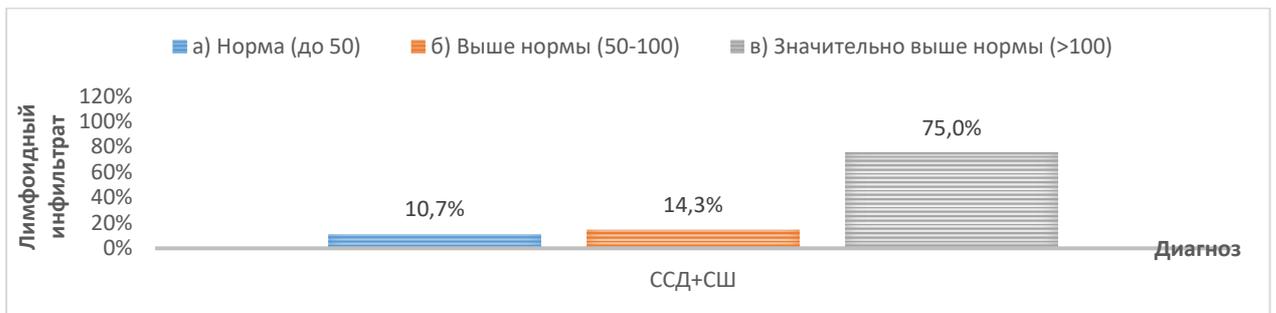


Рисунок 60 – Количество лимфоидного инфильтрата в биоптате у пациентов СШ+ССД

В биоптатах малых слюнных желез у пациентов данной группы отмечается сохранение долькового строения железы во всех препаратах.

Незначительное снижение количества ацинусов было в 22 (57,1%) биоптатах, значительное снижение – в 10 (25,0%) (Рисунок 61).

Белковые полулуния представлены не везде, неравномерно – у 24 (85,7%). Достаточное количество белковых полулуний имелось только в 3 (7,1%) образцах

и полное отсутствие отмечено в 3 (7,1%) образцах. Внутридольковые и междольковые выводные протоки значительно расширены в 20 (53,6%) биоптатах и незначительно/местами – у 16 (42,9%) пациентов, ослизнение стромы отмечено в 5 (17,9%) случаях и эпителий выводных протоков был уплощён.

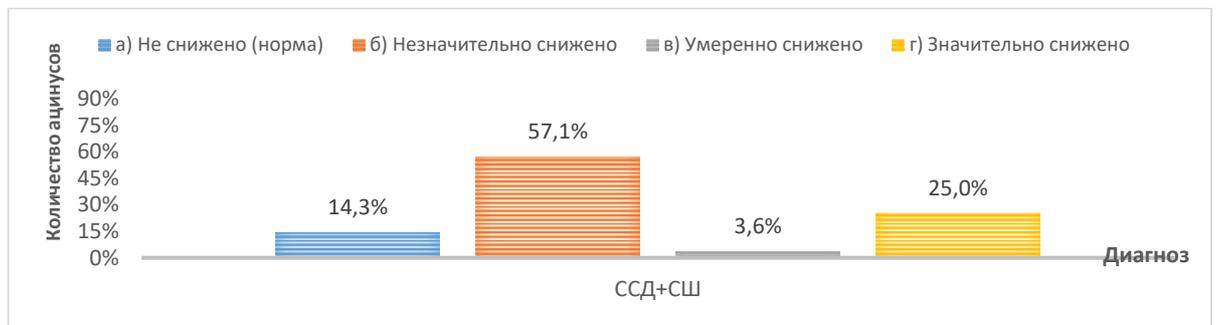


Рисунок 61 – Количество ацинусов в биоптате малой слюнной желез у пациентов СШ+ССД

Начиная с начальной стадии заболевания поражение железы характеризуется нарастанием склеротических изменений в виде перидуктального склероза, однако в начальной стадии деструкции стенки протока не отмечено. При прогрессировании процесса отмечается деструкция стенок протока на фоне очаговой и очагово- диффузной инфильтрации. В поздней стадии происходит резкое разрастание перидуктальной соединительной ткани с частичной облитерацией просвета протока, что наиболее характерно для СШ+ССД.

Проводя сравнение некоторых стоматологических проявлений заболевания у пациентов СШ+ ССД на фоне получаемой патогенетической терапии отмечены следующие изменения: увеличилось отсутствие жалоб на сухость в полости рта на 7,9% (3), улучшение слюноотделения отмечено у 31,6% (12) пациентов, выраженная степень снижения секреции уменьшилась на 10,5% (4) (Рисунок 62).



Рисунок 62 – Сопоставление данных сиалометрии до лечения и на фоне лечения у пациентов с системной склеродермией с синдромом Шегрена

Снизился процент рецидивов хронического паротита у 12 (31,6%) пациентов (Рисунок 63).

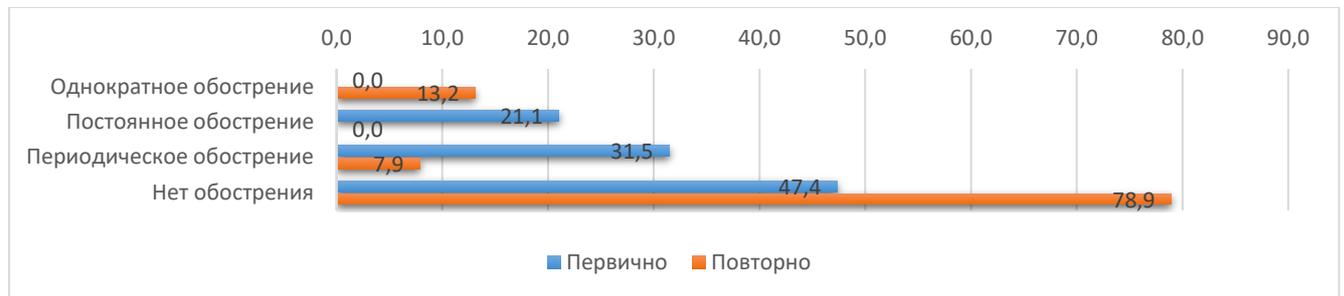


Рисунок 63 – Жалобы на обострение паротита до лечения и на фоне лечения у пациентов с системной склеродермией с синдромом Шегрена

Отмечено улучшение сиалографической картины, переход выраженной стадии паренхиматозного паротита в начальную или в хронический протоковый сиаладенит у 4 (10,5%) пациентов (Рисунок 64).

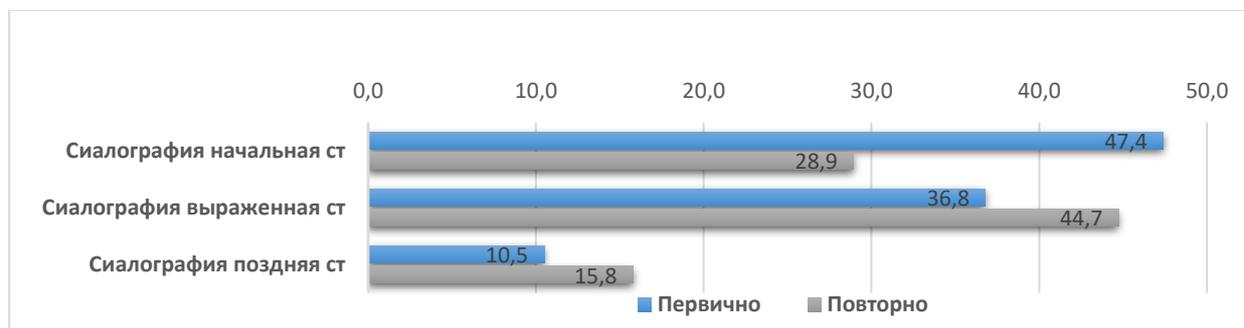


Рисунок 64 – Сопоставление данных сиалографии до лечения и на фоне лечения у пациентов с системной склеродермией с синдромом Шегрена

Однако на фоне стабилизации процесса имеется группа пациентов, у которых отмечено усиление жалоб на сухость у 5 (13,2%) человек, продолжала снижаться секреция у 6 (11,5%). Ухудшение сиалографической картины отмечено у 5 (13,1%) пациентов.

3.3. Сравнительная характеристика поражения слюнных желез и органов полости рта у больных с болезнью и синдромом Шегрена с иммуновоспалительными заболеваниями (БШ и СШ)

В данном разделе отображены результаты статистического анализа сравнения всех показателей, у наблюдаемых пациентов с диагнозом: БШ, СШ+РА, СКВ+СШ и СШ+ ССД с числом наблюдений 85 (37,9%), 49 (21,9%), 52 (23,2%) и 38 (17,0%) соответственно. За 100% принимается количество всех пациентов основной группы (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительные показатели групп БШ и СШ по возрасту и стажу заболевания

Показатель	Диагноз, число обследуемых абс. (n) и %				Степень достоверности(P,df) P (df = 3)
	БШ (N = 85)	РА+СШ (N = 49)	СКВ+СШ (N = 52)	ССД+СШ (N = 38)	
Длительность заболевания	8[7-11]	8[5-9]	9[6-12]	9[7-10]	0,2741
Возраст, лет	61[52-68]	60[53-65]	45[32-55]	59[49-65]	< 0,0001

Как видно из Таблицы 5, пациенты с СШ+СКВ были значительно моложе пациентов с БШ ($P < 0,0001$), в среднем на 16 лет, что соответствует эпидемиологическим данным распределения больных по возрасту.

Жалобы на ощущение сухости в полости рта имели различный характер. Постоянная сухость чаще преобладала у 36 (42,4%) пациентов с БШ, периодическая сухость отмечена в группах с СШ+ССД (50%) и СШ+РА (46,9%). Чаще всего отсутствие жалоб на сухость отмечали пациенты СШ+СКВ 22 (42,3%) (Рисунок 65).

Постоянные рецидивы хронического паротита сохранялись только у больных с БШ, имеющих выраженную стадию заболевания, даже на фоне проводимого патогенетического лечения (Рисунок 66).



Рисунок 65 – Процентное соотношение показателя «Жалобы на сухость» у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена

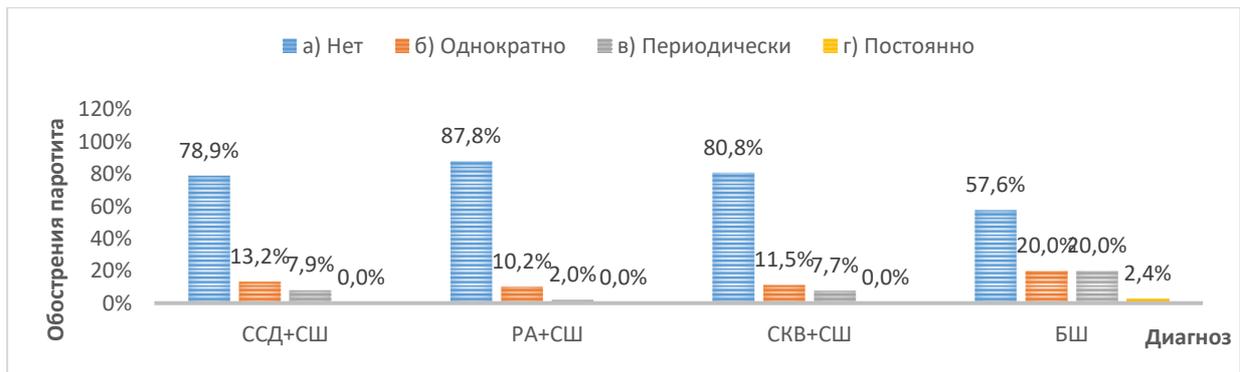


Рисунок 66 – Жалобы на обострение хронического паротита у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена

При внешнем осмотре и пальпаторном обследовании ОСЖ значительное увеличение преимущественно встречается у пациентов с БШ – 37 (43,5%) по сравнению с группой СШ (ССД+СШ - 5 (13,2%); РА+СШ- 9 (18,4%); СКВ+СШ -5 (9,6%)) (Рисунок 67). Однако у всех обследуемых пациентов, как с болезнью, так и с синдромом Шегрена прослеживалось незначительное визуальное и пальпаторное увеличение околоушных слюнных желез (ОСЖ).

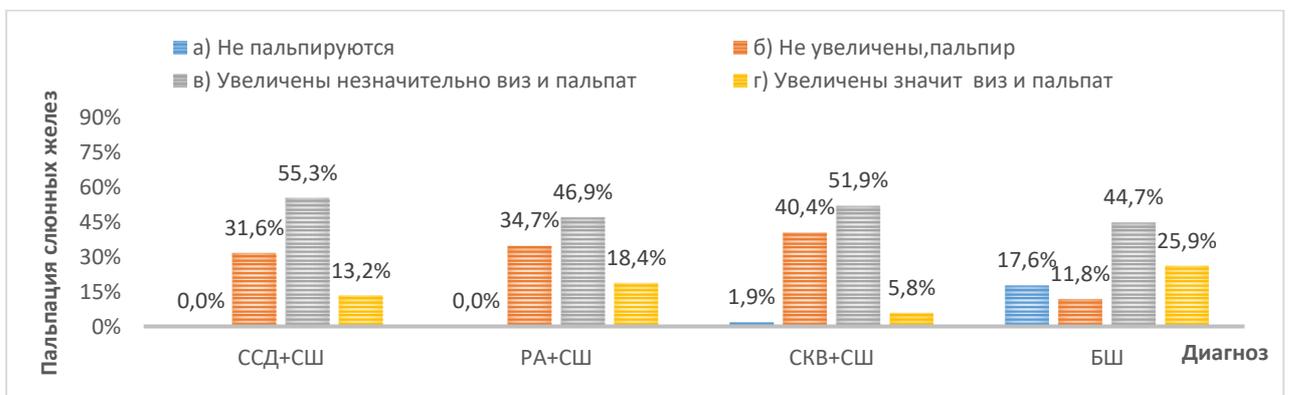


Рисунок 67 – Пальпаторное исследование околоушной слюнной железы у пациентов в группе БШ и СШ

Отмечено, что число пациентов с увеличенными железами нарастает от начальной стадии заболевания к поздней во всех группах.

При определении консистенции ОСЖ у большинства пациентов железы были мягко-эластической консистенции. Пальпаторно уплотнение желез, наблюдалось в большем проценте у пациентов БШ 21 (24,7%), а дольчатость и бугристость также имелась у единичных пациентов СШ в поздней стадии заболевания (Рисунок 68).

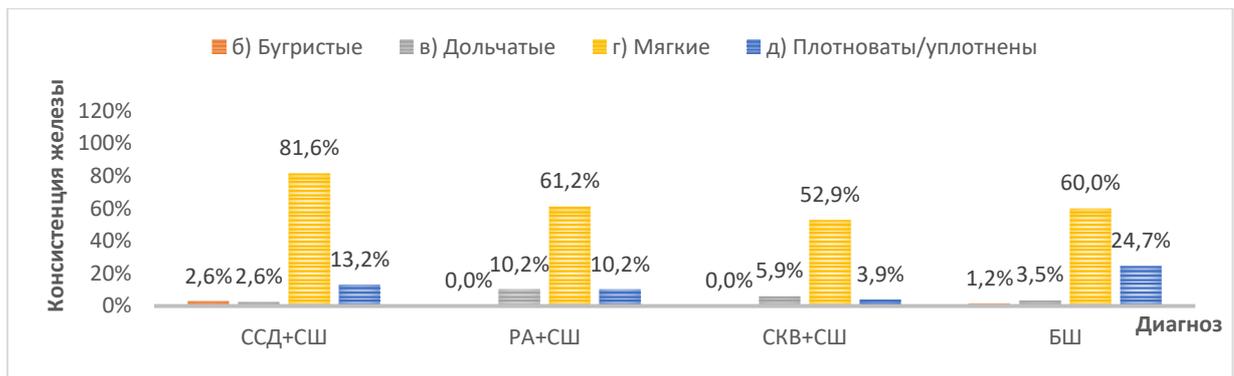


Рисунок 68 – Консистенция околоушной слюнной железы у пациентов с БШ и СШ

В большинстве случаев при осмотре увеличение поднижнечелюстных слюнных желез (ПЧСЖ) отсутствовало, но у единичных пациентов БШ, ССД+СШ, РА+СШ наблюдалось их незначительное увеличение и «Уплотнение» (3,5%, 2,6% и 2,0% соответственно) (Таблица 6).

Таблица 6 – Пальпаторное исследование ПЧСЖ у пациентов с БШ и СШ

Подчелюстная слюнная железа	Диагноз, число обследуемых абс. (n) и %				Степень достоверности P(df = 6)
	ССД+СШ (N = 38)	РА+СШ (N = 49)	СКВ+СШ (N = 52)	БШ (N = 85)	
а) Анатомические границы	35 (92,1%)	48 (98,0%)	52 (100,0%)	81 (95,3%)	0,2633
б) Незначит. увеличены, мягкие	2 (5,3%)	(0,0%)	(0,0%)	1 (1,2%)	
в) Уплотненные	1 (2,6%)	1 (2,0%)	(0,0%)	3 (3,5%)	

Таким образом, частые жалобы на постоянную сухость в полости рта, значительное увеличение, как визуальное, так и пальпаторное, плотная консистенция ОСЖ более характерна для БШ.

Жалобы на сухость в полости рта отсутствовали или имели периодическое появление, незначительное увеличение и мягко – эластическая консистенция ОСЖ характерны для СШ.

При внутриротовом осмотре обращали внимание на состояние слизистой оболочки полости рта, количество свободной слюны «озерца», состояние поверхности языка, состояние пародонта, некариозные поражения эмали зубов, значения индексов КПУ.

В большинстве случаев слизистая оболочка полости рта была бледно-розового цвета. Гиперемия слизистой рта, чаще встречалась у больных с БШ 19 (22,6%) при сравнении с остальными группами (Таблица 7).

Таблица 7 – Цвет слизистой оболочки рта у пациентов в группе БШ и СШ

Цвет	Диагноз, число обследуемых абс. (n) и %				Степень достоверности P, (df = 3)
	ССД+СШ, (N = 38)	РА+СШ, (N = 49)	СКВ+СШ, (N = 52)	БШ, (N = 85)	
а) Бледно-розовая	30 (78,9%)	41 (83,7%)	45 (86,5%)	66 (77,6%)	0,5533
б) Гиперемия	8 (21,1%)	8 (16,3%)	7 (13,5%)	19 (22,6%)	

Достаточное количество свободной слюны «озерца» чаще встречалось у пациентов СШ+ИВРЗ, а малое и скудное выделение слюны из протока подчелюстной и подъязычной желез у пациентов БШ 17 (20,0%) (Рисунок 69).

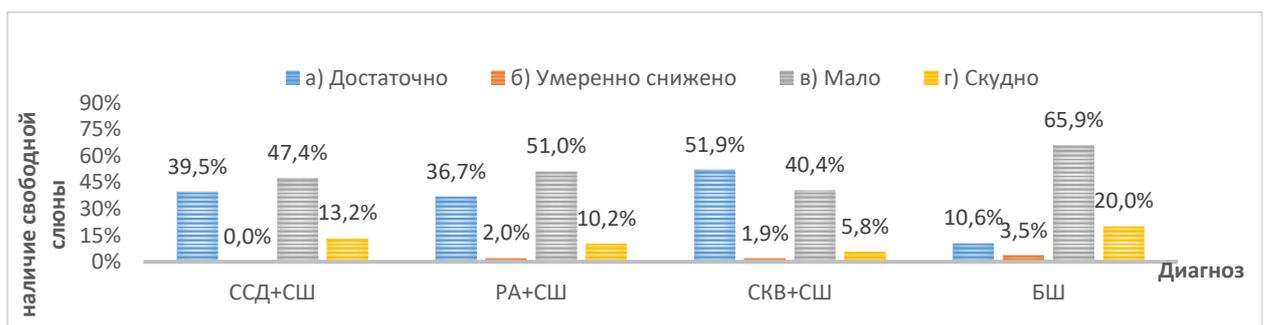


Рисунок 69 – Количество свободной слюны во рту у пациентов БШ и СШ

Изменение поверхности языка, в виде слабого увлажнения, «незначительно суховат» и «сухой», атрофия нитевидных сосочков, «складчатость», более характерно для больных БШ при сравнении с пациентами СШ (Рисунок 70).

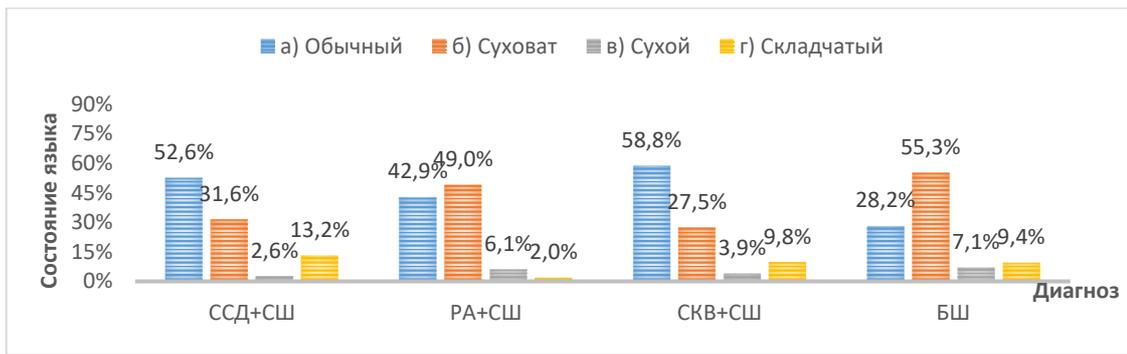


Рисунок 70 – Изменение поверхности языка у пациентов БШ и СШ

Присутствие налёта на языке отмечалось у небольшого числа больных сравниваемых групп (Рисунок 71).

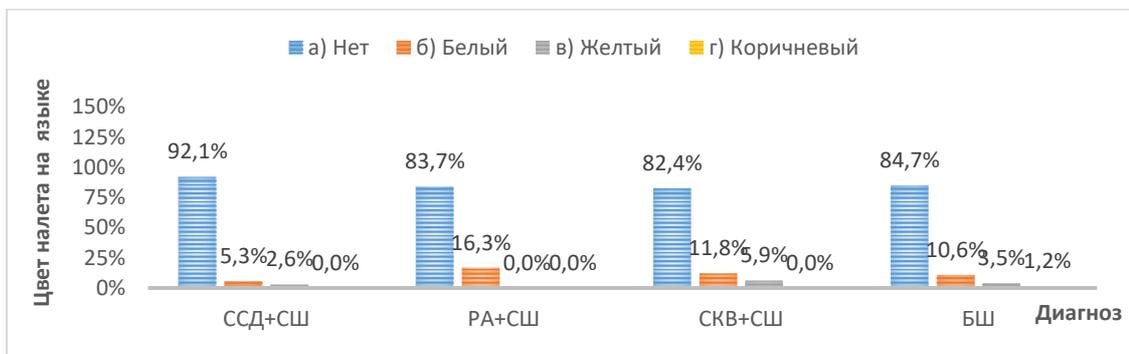


Рисунок 71 – Характеристика цвет налета на спинке языка у пациентов БШ и СШ

Индексная оценка КПУ несколько отличалась при сравнении групп БШ и СШ, отмечается незначительное преобладание интенсивности кариеса у пациентов с БШ (Таблица 8) (Рисунок 72).

Таблица 8 – Поражение зубов кариозным процессом у пациентов БШ и СШ

Показатель	Диагноз, число обследуемых абс. (n) и %				Степень достоверности $P(df = 3)$
	ССД+СШ (n = 38)	РА+СШ (n = 49)	СКВ+СШ (n = 52)	БШ (n = 85)	
К	5[1;11]	5[1;11]	2[0;8]	6[0;12]	0,1977
П	3[0;5]	6[3;11]	6[2;9]	5[0;11]	0,0368
У	6[3;14]	5[1;10]	4[1;8]	5[3;12]	0,0929
КПУ	23[16;28]	20[15;26]	19[12;24]	24[19;29]	0,0021

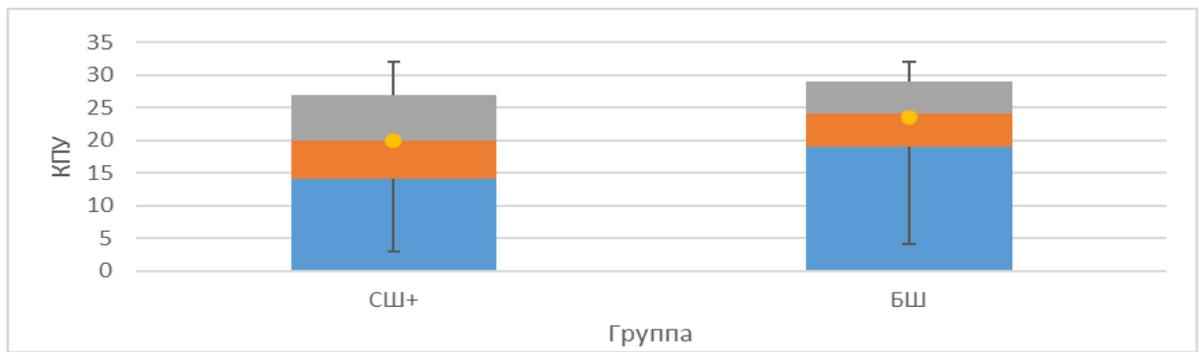


Рисунок 72 – Сопоставление данных поражения зубов кариозным процессом у пациентов БШ и СШ

Характерным для пациентов БШ и СШ было не только множественное поражение зубов кариесом, но и наличие множества пораженных поверхностей (до 3 и более), что можно охарактеризовать, как «острое» течение кариеса. Статистически значимое различие обнаружено для показателя «Кариес (обычной локализации)» который преобладал в группе ССД+СШ (56,8%) по сравнению с БШ (22%). Пришеечным кариесом страдали в большей степени больные БШ (35,3%) (Рисунок 73).

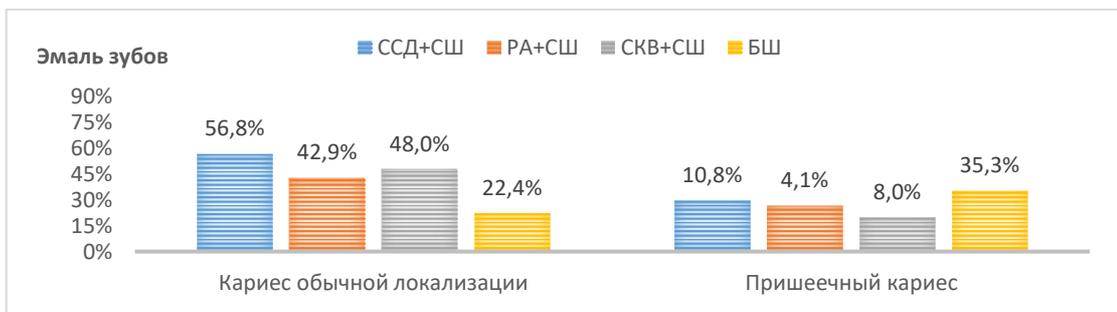


Рисунок 73 – Локализация кариозного поражения у пациентов БШ и СШ

Интенсивность кариеса и потеря зубов прогрессировали от начальной к поздней стадии заболевания.

При обследовании твердых тканей зубов у обследуемых имелись некариозные поражения эмали: «Клиновидный дефект», «Патологическая стираемость эмали» и «Сколы эмали» (Рисунок 74).

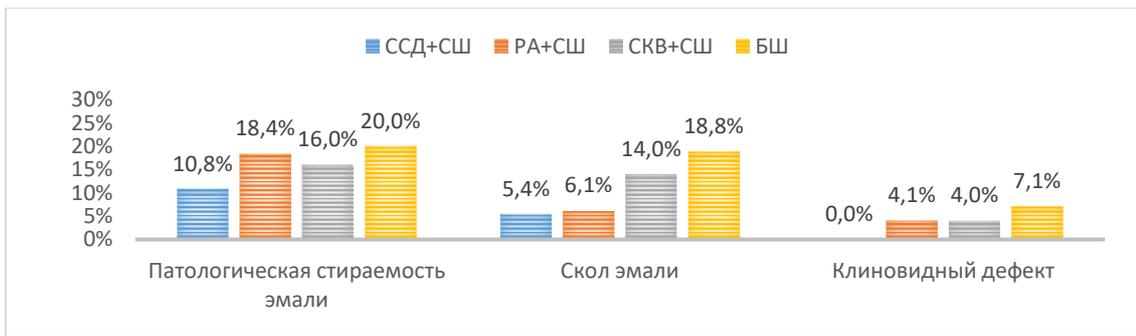


Рисунок 74 – Локализация некариозных поражений зубов у пациентов БШ и СШ

Наличие меловидных пятен отмечалось на фоне естественного цвета зуба и не всегда сопровождалось размягчением эмали у 4 (10,8%) пациентов с СШ+ССД и 4 (8,0%) с СШ+СКВ, что нехарактерно для БШ (Рисунок 75).

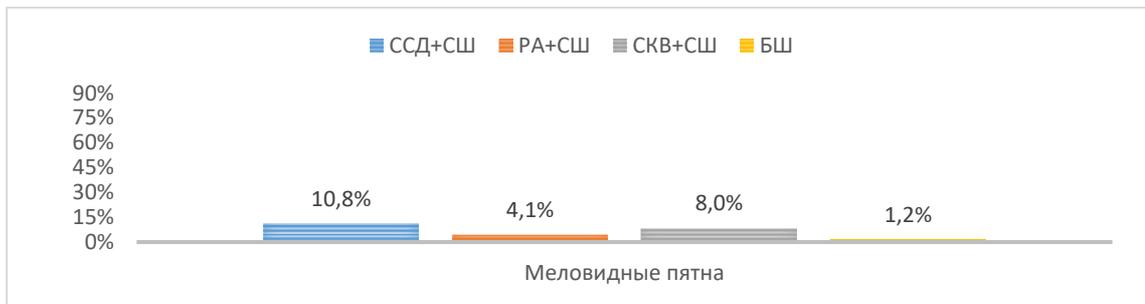


Рисунок 75 – Наличие поражения эмали в виде меловидных пятен у пациентов БШ и СШ

Оценка гигиенического индекса состояния полости рта выявила неадекватный уровень гигиены у всех обследуемых больных, но самый наивысший процент превалировал у 37 (97,4%) пациентов ССД+СШ и 61 (71,8%) пациентов БШ (Рисунок 76).

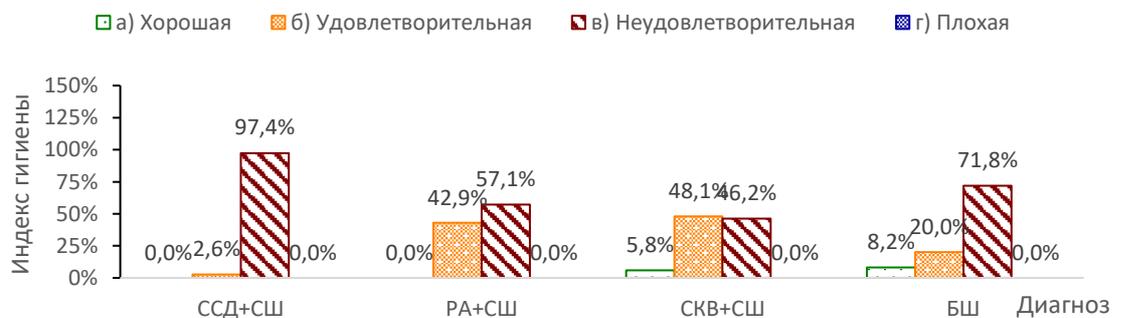


Рисунок 76 – Индексная оценка гигиенического состояния полости рта у пациентов БШ и СШ

В целом основной формой патологии пародонта является хронический пародонтит средней степени тяжести, индекс (ПИ) для БШ – 1,6 [1,5-2,0], СШ+ИВРЗ - 1,7 [1,6-2,5].

При сопоставлении данных оценки состояния полости рта и осуществления её гигиены самыми проблематичными были пациенты с болезнью Шегрена (БШ) и системной склеродермией в сочетании с синдромом Шегрена (ССД+СШ).

При сопоставлении результатов функционального состояния ОСЖ методом сиалометрии отмечено достоверное количественное различие между группами с БШ 1,3[0,5-2,1] мл и СШ+ИВРЗ 2,0[0,9-3,5] мл. Незначительное снижение секреции и её нормальные значения чаще встречались в группе СШ+СКВ 2,4[1,7-4,0] мл, это можно связать с молодым возрастом пациентов, более ранней диагностикой заболевания и назначения адекватной патогенетической терапией.

Наиболее выраженное уменьшение соливации отмечалось у больных БШ (Рисунок 77).

На секреторную активность влияла и стадия поражения ОСЖ, поэтому в поздней стадии заболевания при БШ слюну получить не удавалось. Таким образом, степень ксеростомии, подтверждаемая при сиалометрии, отражает стадию основного заболевания и нарастает от начальной к поздней стадии поражения слюнных желез.

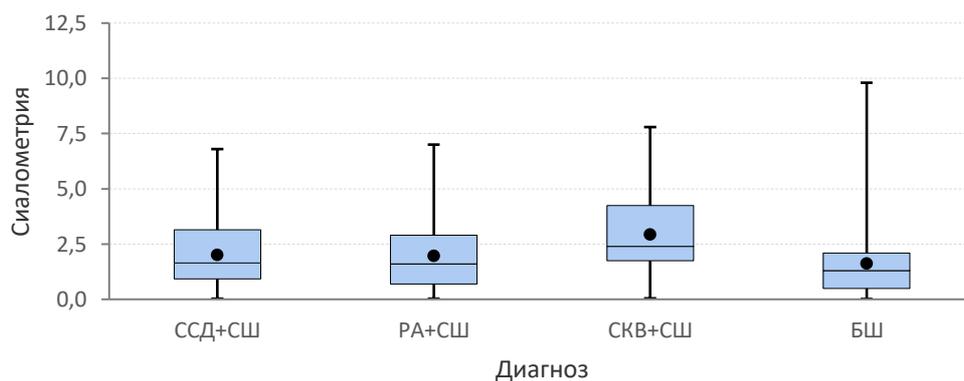
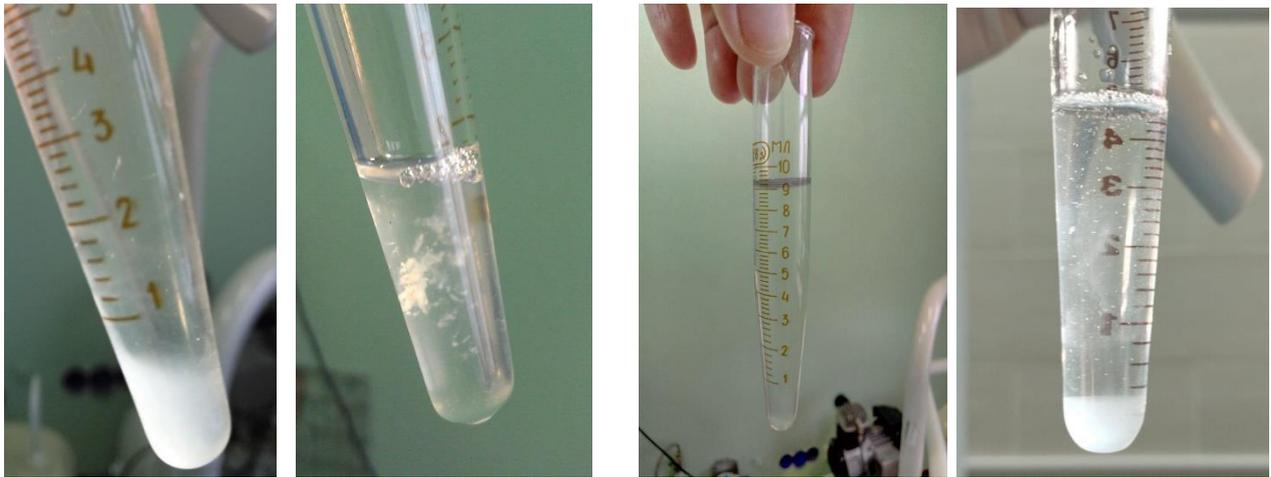


Рисунок 77 – Сиалометрия околоушной слюнной железы у пациентов с БШ и СШ

Полученная при сиалометрии слюна может служить объектом для оценки местной воспалительной активности в слюнных железах по наличию в ней разного рода включений (Рисунок 78 (А, Б, В, Г)).



А

Б

В

Г

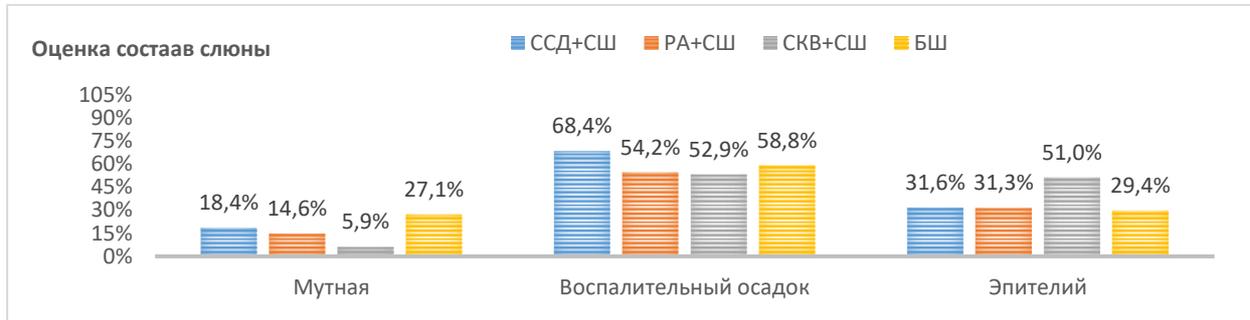
Рисунок 78 (А, Б, В, Г) – Встречаемый осадок в паротидной слюне.
Примечание – наличие «ферментативного осадка» (белковой агрегации) (А), паротидная слюна с наличием в нем воспалительного осадка в виде тяжелой и комочков слизи (Б), увеличение объема секрета (В), ферментативный осадок с включением эпителия (Г).

В зависимости от стадии заболевания слюна становится мутной, в ней появляются воспалительные включения в виде слущенного эпителия, «белковых свертков», а в поздней стадии она выглядит желеобразной или отсутствует совсем. Возможно сочетание включений: слущенный эпителий + мутная, белковые (воспалительные) свертки + мутная, желеобразная капля + белковые свертки. Чаще мутная + различные включения встречались при БШ по сравнению с другими группами пациентов.

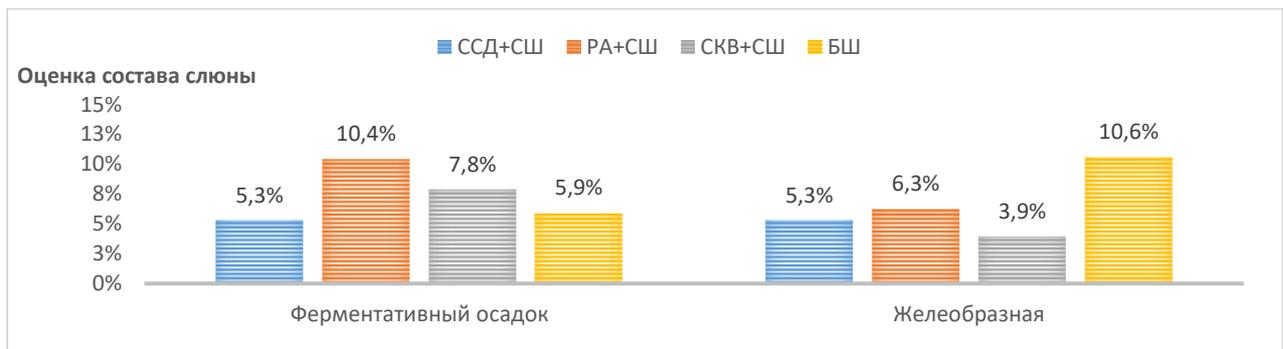
Наиболее однородные распределения между четырьмя группами наблюдаются по следующим показателям: «Желеобразная есть/нет», «Воспалительный осадок» и «Ферментативный осадок есть/нет» ($P > 0,4651$). Воспалительный осадок в паротидной слюне выявлялся в большем проценте у пациентов БШ - 49 (57,7%) и у 30 (61,2%) пациентов с РА+СШ. Выделение слюны из протока в виде желеобразной капли, чаще встречалось у пациентов с БШ - 9 (10,6%) (Рисунок 79 (А, Б)).

При сопоставлении данных сиалографии у пациентов с СШ и БШ паренхиматозный паротит, выявлялся в различных формах и стадиях. У больных с СШ чаще встречалась начальная у 48 (34,8%) пациентов и выраженная стадия - 63 (45,7%), а поздняя стадия отмечалась реже у 15 (10,9%) пациентов. У больных с БШ выраженная - 41 (48,2%) и поздняя - 33 (38,8%) стадии отмечались чаще, реже начальная стадия паротита у 11 (12,9%). Протоковый сиаладенит встречался только

у больных с СШ+ИВРЗ: у 4 (10,5%) ССД+СШ, у 5 (10,2%) СШ+РА, у 3 (5,9%) СШ+СКВ. А у пациентов БШ не выявлен (Рисунок 80).



А



Б

Рисунок 79 (А, Б) – Визуальная оценка слюны, полученная при сиалометрии у пациентов с БШ и СШ+ ИВРЗ

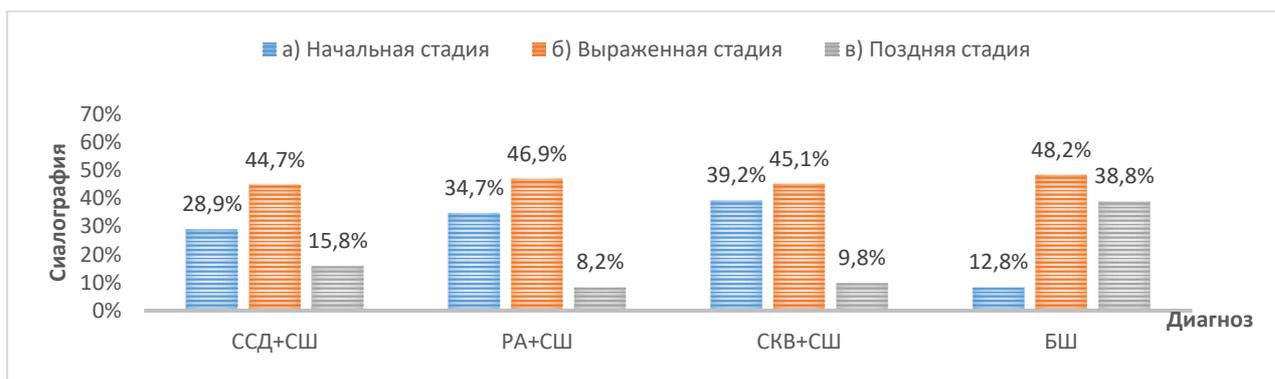


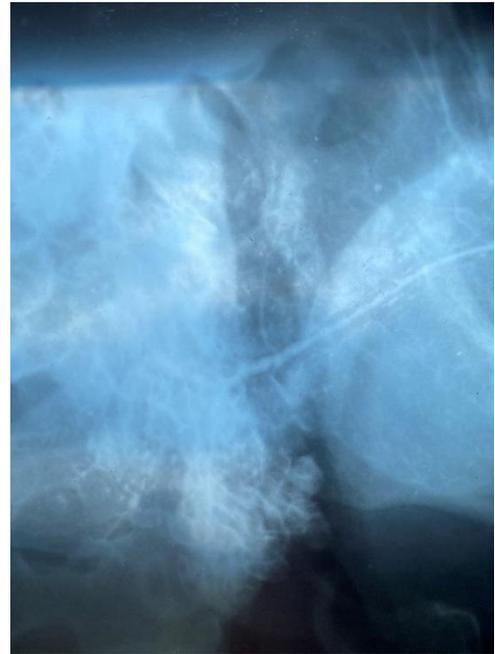
Рисунок 80 – Поражения ОСЖ, выявленные при проведении сиалогрaфии у пациентов с БШ и СШ

У 5 (12,9%) пациентов с БШ в динамике, на фоне проводимого лечения, сиалогрaфическая стабилизация процесса выражалась в улучшении анатомических структур железы, отмечен переход выраженно-поздней стадии паренхиматозного

паратита в начально-выраженную, а именно уменьшение размытости контуров протоков и уменьшение размеров полостей (Рисунок 81).



А



Б

Рисунок 81 – Сиалограмма ОУСЖ при БШ, боковая проекция

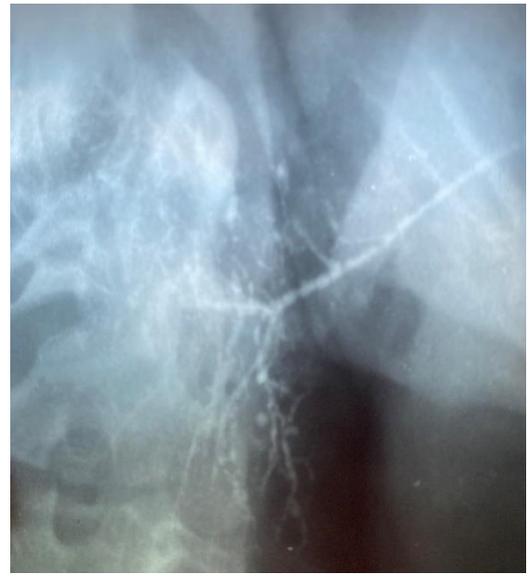
Примечание – Поздняя стадия паренхиматозного паротита, картина «пылающей ветки», паренхима железы не определяется (А); повторная сиалограмма, выраженная поздняя стадия паренхиматозного паротита (Б) Отмечается уменьшение выхода контрастного вещества за пределы выводного протока. Местами определяется паренхима железы

Также следует отметить, что за время наблюдения имелось как улучшение у 4 больных, переход выраженной стадии паротита в начальную стадию, так и ухудшение сиалографической картины у 7 (8,2%) больных, переход выраженной стадии в позднюю.

Появление улучшения сиалографической картины, переход выраженной стадии паренхиматозного паротита в начальную или в хронический протоковый сиаладенит имелось и у пациентов с СШ : СШ+РА – 5 (10,2%), СШ+СКВ – 3 (5,7%), СШ+ССД – 4 (10,5%). Данная трансформация может трактоваться, как улучшение, стабилизация, процесса, протекающего в ОСЖ на фоне проводимого патогенетического лечения при синдроме Шегрена + ИВРЗ (Рисунок 82 (А, Б), 83 (А, Б)).



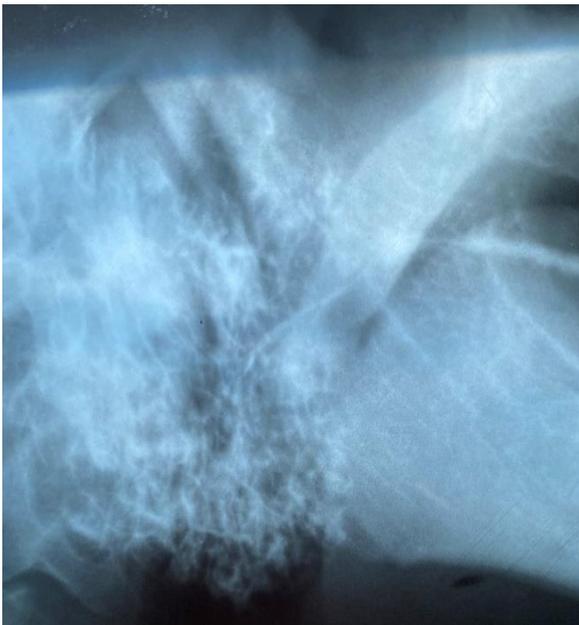
А



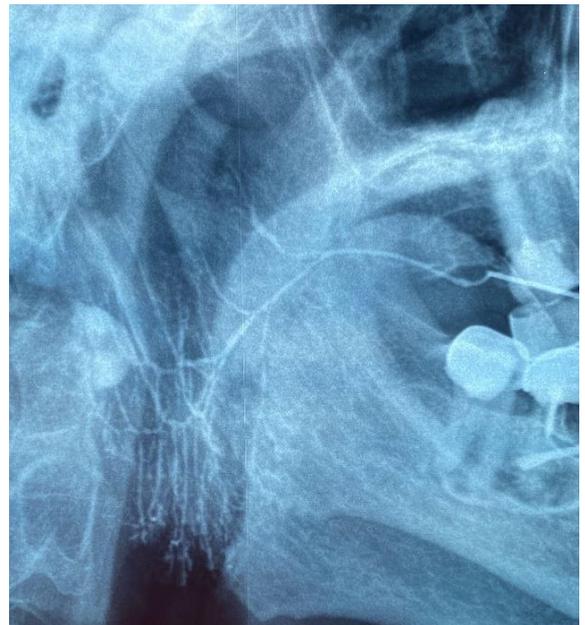
Б

Рисунок 82 – Сиалограмма правой ОУСЖ, боковая проекция

Примечание – А) выраженная стадия паренхиматозного паротита; Б) начальная стадия паренхиматозного паротита в сочетании с сиалодохитом. Уменьшение размеров и количества почвление протоков мелкого калибра полостей



А



Б

Рисунок 83 – Сиалограмма правой ОУСЖ, боковая проекция

Примечание – А) Поздняя стадия паренхиматозного паротита. Протоки железы не определяются. Околоушный выводной проток нечеткий, неровный. Б) восстановление протоковой системы железы. Протоковый сиаладенит

Ухудшение сиалографической картины, также отмечено и в группе СШ: у 7 (13,4%) пациентов СШ+СКВ и у 5 (13,1%) СШ+ССД, а у пациентов с СШ+РА перехода процесса в позднюю стадию паротита не отмечено.

При сравнении биоптатов малых слюнных желез у пациентов БШ и СШ наиболее значимые достоверные различия обнаружены в количестве лимфоидного инфильтрата в биоптате железы (Таблица 9), (Рисунок 84).

Таблица 9 – Патоморфологический метод исследования (биопсия малых слюнных желез), количество клеток, лимфоидного инфильтрата, замещающего железистую ткань при БШ и СШ

Показатель	Диагноз				Степень достоверности $P(df = 3)$
	СШ+ ССД (N = 38)	СШ +РА (N = 49)	СШ +СКВ (N = 52)	БШ (N = 85)	
Лимфоидный инфильтрат	100[60-200]	100[60-150]	100[60-140]	150[100-200]	< 0,0001

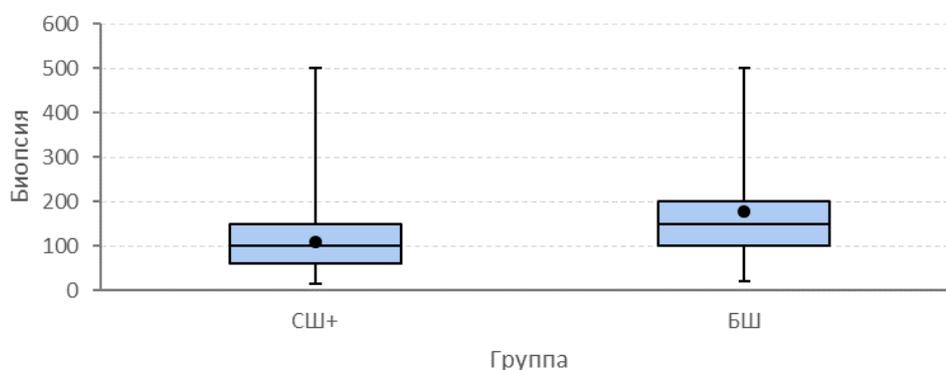


Рисунок 84 – Количество лимфоидного инфильтрата в биоптате малой слюнной железы у пациентов БШ и СШ

При патоморфологическом исследовании малых слюнных желез в биоптатах выявлены следующие морфодиагностические признаки. Сохранение долькового строения железы отмечено у всех обследуемых групп СШ+РЗ в 100% случаев. У 1 (1,2%) пациента с БШ отмечено частичное сохранение долек и у второго пациента (1,2%) полная атрофия долек с ацинусами из-за разрушения инфильтратом. При сравнении биоптатов отмечено значительное снижение количества ацинусов у 23 (27,6%) пациентов БШ и у 9 (25%) СШ+ССД и нормальное количество отмечалось у 23 (45,5%) СШ+СКВ (Рисунок 85).

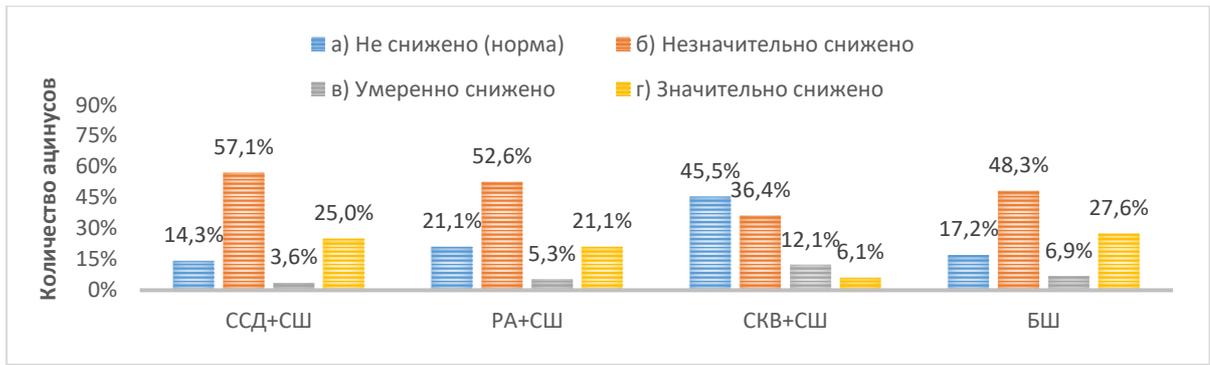


Рисунок 85 – Количество ацинусов в биоптате малой слюнной железы у пациентов основной группы

Белковые полулуния в препаратах представлены неравномерно у 2 (5,2%) пациентов с СШ+ССД, а у 6 (6,9%) пациентов с БШ отсутствовали.

Значительное расширение междольковых выводных протоков встречали во всех группах наблюдения, но в группе с БШ значительно чаще, у 73 (86,2%) человек. Также во всех группах в перидуктальных пространствах отмечали очаги лимфогистиоцитарной инфильтрации значительно выше нормы (норма 50 клеток), у 69 (81,0%) пациентов с БШ (свыше 200 клеток в поле зрения) (Рисунок 86).

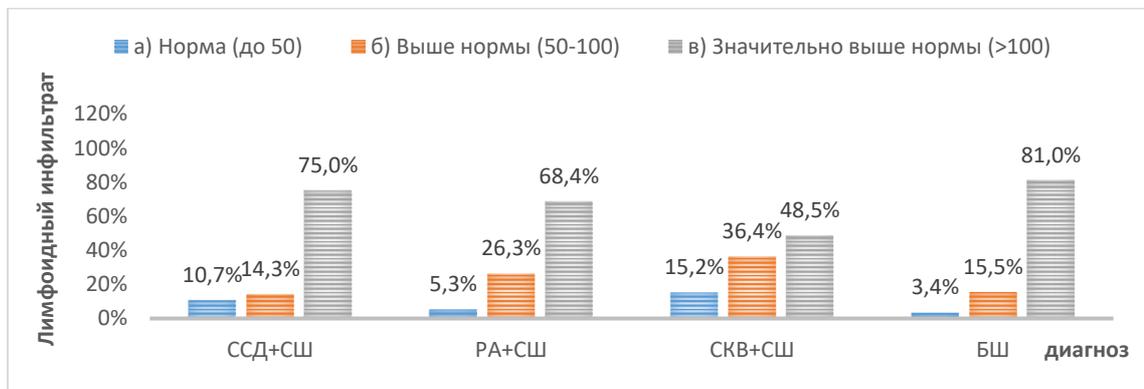


Рисунок 86 – Наличие лимфоидного инфильтрата в биоптатах у пациентов с БШ и СШ

Умеренно выраженный очаговый междольковый и перидуктальный склероз был выявлен во всех препаратах, но в большей степени он был выражен у 30 (78,9%) пациентов с СШ+ССД и у 59 (69,0%) пациентов с БШ (Рисунок 87).

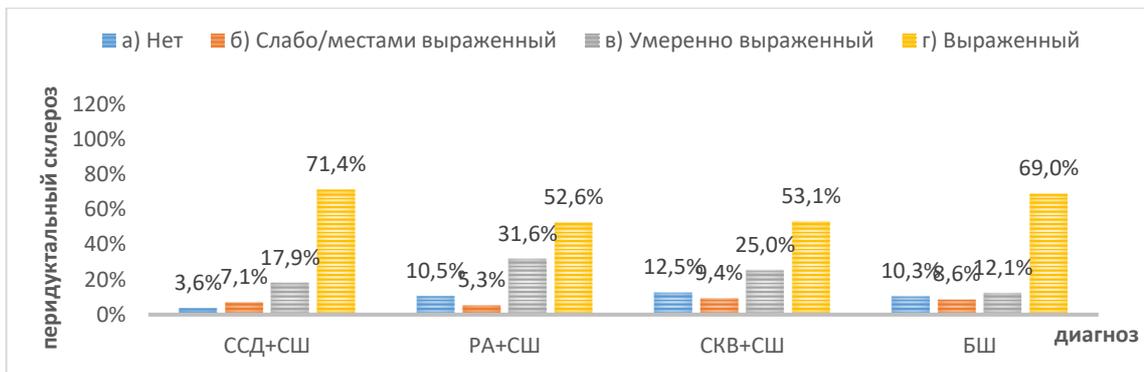


Рисунок 87 – Наличие склеротических изменений в тканях железы у пациентов с БШ и СШ

Участки ослизнения стромы больше наблюдались у 20 (39,2%) пациентов с СШ+СКВ и у 23 (27,7%) пациентов с БШ.

В группе с СШ+СКВ у 3 (5,8%) пациентов встречались единичные продуктивные васкулиты. Изменения в сосудах при продуктивном васкулите преимущественно веноулярного типа. Выявлялась значительная дилатация сосудов, сосудистые стенки истончены, подвергаются мукоидному набуханию.

В заключение данного раздела следует отметить, что при сопоставлении данных обследования в группах БШ и СШ нами отмечены, как общие диагностические признаки, так и значительные различия. К общим, «большим» при БШ и СШ можно отнести: увеличение околоушных слюнных желёз, ксеростомию, наличие паренхиматозного паротита. К «малым» диагностическим признакам: быстро прогрессирующий множественный, пришеечный и циркулярный кариес, а также патологию эмали зубов в виде сколов и эрозий [28,100,101]. Поражение красной каймы губ в виде сухости и появления ангулярного хейлита «заед», а также вовлечение в процесс слизистой оболочки полости рта, снижение секреторной активности, наличие воспалительного осадка в слюне. Общие сиалографические признаки СШ и БШ: паренхиматозный паротит с наличием полостей и их нечётким заполнением, прерывистость протоковой системы с размытыми контурами. Общие морфологические признаки СШ и БШ: лимфоплазмноклеточная инфильтрация и деструкция стенок протоков, пролиферация, дистрофия и атрофия ацинусов, поствоспалительный склероз. Лабораторные признаки общей иммуно-

воспалительной активности больных СШ. высокие показатели ревматоидного фактора, антиядерных антител.

Признаки, отличающие течение клинического процесса у больных СШ и БШ:

- значительное увеличения околоушных слюнных желёз у пациентов с СШ+РЗ встречается в значительно меньшем проценте, чем у пациентов с БШ;
- преобладание ксеростомии начальной и выраженной степени у СШ;
- сиалографически, в основном отсутствие крупных полостей в паренхиме и наличие начальной и выраженной стадии паренхиматозного паротита у СШ;
- отсутствие сиалодохита (выраженной и поздней стадии) – значительного, четкообразного расширения протоков у СШ.

При патоморфологическом исследовании биоптатов малой слюнной железы отличительной чертой СШ от БШ можно считать:

- процессы дезорганизации соединительной ткани;
- увеличение объёма соединительнотканых прослоек, разъединяющих концевые отделы протоков.

Особенностью морфологических изменений в малых слюнных железах при СШ +ССД является дезорганизация соединительной ткани в виде склероза, малая выраженность пролиферации собственного эпителия протоков на фоне усиленного перидуктального склероза, охватывающего проток гомогенным кольцом. Лимфоидная инфильтрация при СШ+ИВРЗ была выражена меньше, чем при БШ. При СШ+ СКВ ведущими были:

- изменения перидуктальной, периваскулярной, междольковой соединительной ткани;
- утолщение соединительнотканых прослоек базальных мембран протоков;
- периваскулярные лимфоидные инфильтраты, гемморагии.

Таким образом, проявление начальных стадий заболевания (сохранения секреторной активности) и отсутствие грубых сиалографических и морфологических поражений ОСЖ и полости рта при СШ в отличие от БШ является ранняя диагностика основного иммуновоспалительного ревматического заболевания, применяемая патогенетическая терапия основного заболевания и диспансерное наблюдение за пациентами.

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

4.1. Особенности микробиоценоза рта у больных с БШ и СШ

Микроорганизмы полости рта человека находятся в сложных метаболических взаимоотношениях между собой. Регуляция видового и количественного состава микробиоты рта основана на явлениях микробного синергизма и антогонизма, поскольку полость рта представляет собой уникальную экологическую систему для самых разнообразных микроорганизмов, формирующих постоянную (аутохтонную, индигенную) флору, которая играет важную роль в здоровье и болезни людей [25,30,36,41,42,58,79,82,86,91,93,112,216,236,239]. Учитывая изменения, протекающие в полости рта у больных синдромом и болезнью Шегрена (СШ и БШ), а именно ксеростомию, рецидивирующий паротит и множественный кариес, общее состояние и получаемую терапию глюкокортикоидами и цитостатиками, можно предположить о существенных изменениях в микробиоценозе рта и в целом организма.

Развитие ксеростомии преводит к сухости слизистой оболочки рта (СОР), это в свою очередь способствует развитию значительных изменений в микробиоценозе рта.

При оценке результатов бактериологического исследования у больных БШ и СШ установлены значительные изменения в составе микробной флоры рта. Наиболее значимые различия отмечены у пациентов с болезнью Шегрена (БШ), у которых выявлен более широкий спектр микроорганизмов. Стрептококк группы *viridans* выявлялся у большего числа 35 (41,7%) пациентов БШ с диагностической значимостью (10^7 – 10^9 КОЕ/см³). У пациентов с СШ этот вид отмечен у меньшего числа обследуемых. *S. viridans* являются естественными представителями нормальной микрофлоры полости рта, однако на фоне иммунодефицита может стать причиной таких состояний, как бактериемия, при повышении их количества вызывать снижение рН ротовой жидкости, что может повышать ее кариесогенный потенциал. *S. aureus*, у здорового человека в полости рта неа

встречаются. У пациентов с БШ он выявлен у большего числа пациентов 13 (15,2%). У пациентов БШ и СШ *S.viridans* встречался чаще чем *S. Aureus* (Рисунок 88).

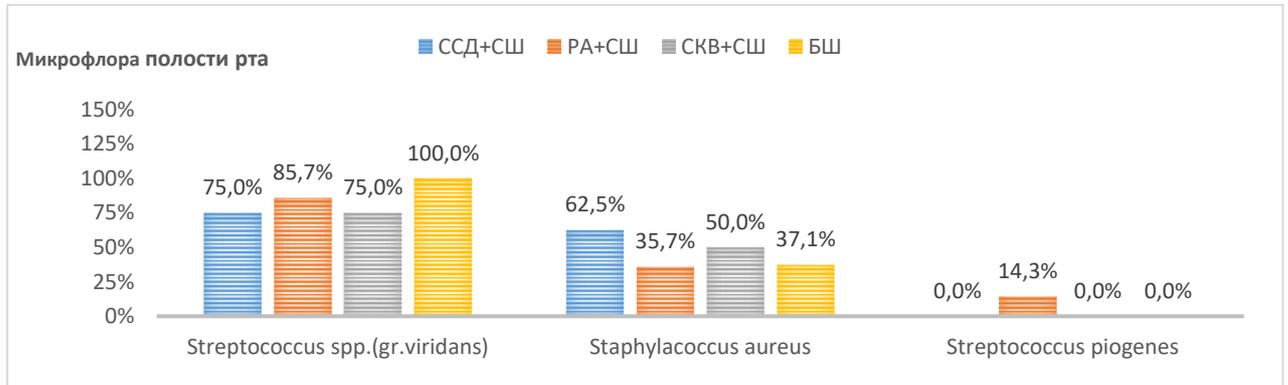


Рисунок 88 – Характеристика микробиома рта у больных БШ и СШ

E. faecalis – относится к постоянным обитателям кишечника, во рту чаще встречается при хронических вялотекущих воспалительных процессах. Устойчив к действию хлргекседина. *E. faecalis* выявлен у больных БШ – 12 (34,3%) и СШ+ СКВ – у 2 (16,7%), СШ+ РА – у 13 (21,4%) и СШ +ССД – у 1 (12,5%) (Рисунок 89).

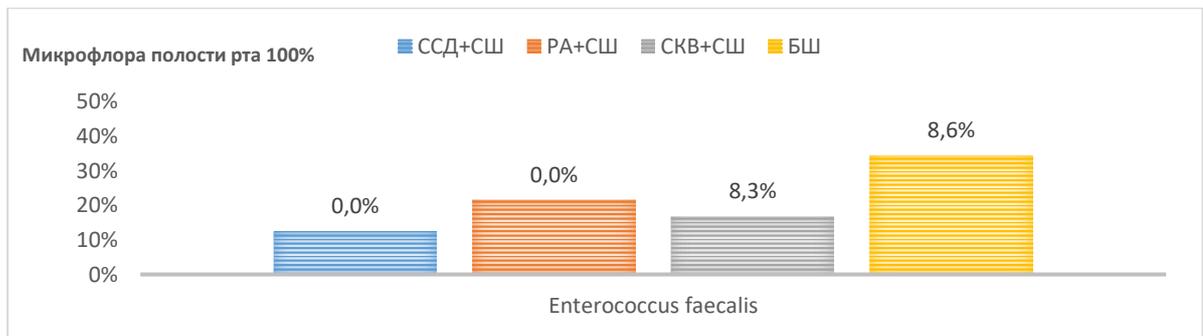


Рисунок 89 - Частота выделения *E. Faecalis* у больных БШ и СШ

Дрожжевые грибы рода *Candida*, а именно *C. albicans* встречалась у БШ – 28 (80,0%), СШ+ РА – у 10 (71,6%), СШ+ СКВ – у 7 (58,3%), СШ+ ССД – у 5 (62,5%),

C. krusei выделялась у 3 (8,6%) пациентов с БШ; СШ+ РА – у 1 (7,1%); СШ +СКВ – у 1 (8,3%). У некоторых пациентов с БШ, СШ+ РА и СШ+ СКВ в образцах обнаружена ассоциация *C. albicans* + *C. krusei* (Рисунок 90).

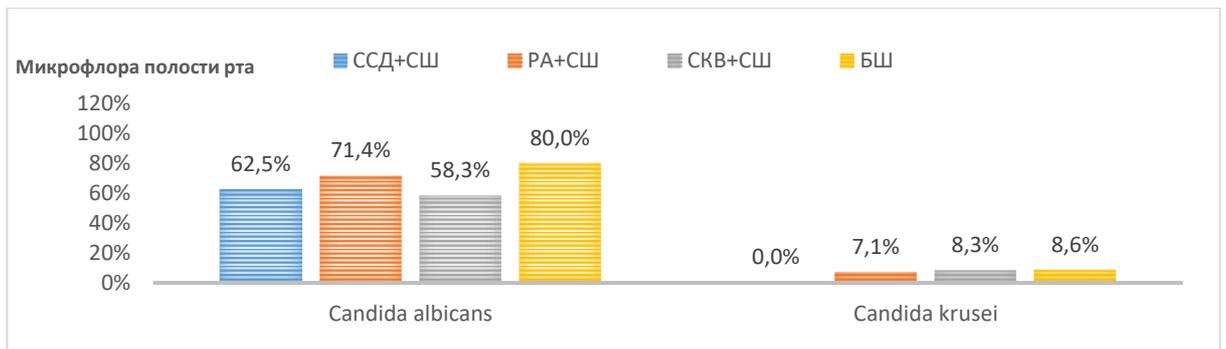


Рисунок 90 – Частота выделения рода *Candida* у пациентов БШ и СШ

E. coli является обитателем нормальной микрофлоры кишечника, в норме во рту не встречается. В нашем исследовании данный микроорганизм присутствовал в высоком % у пациентов: от 17,1% у БШ до 7,1% при СШ+ РА (Рисунок 91).

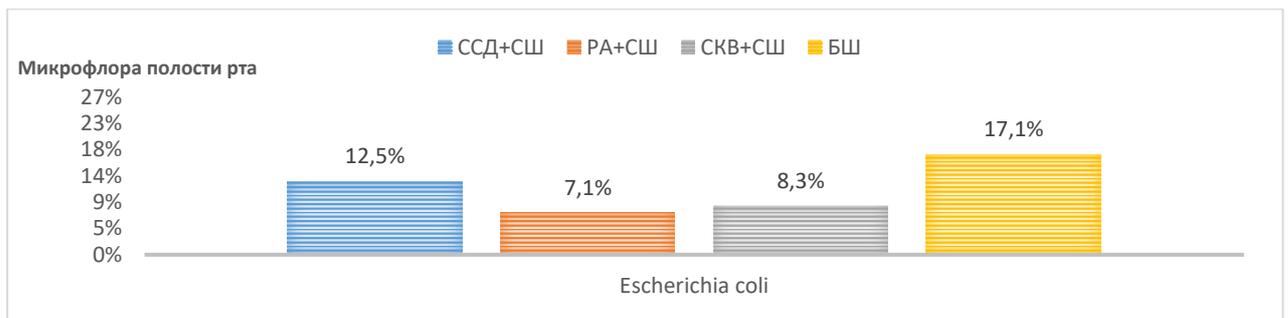


Рисунок 91 - Частота выделения *E. coli* у пациентов БШ и СШ

S. agalachae выявлен только у 3 пациентов с БШ (8,6%) и у 1 пациента СШ+СКВ (1,9%). Этот условно-патогенный микроорганизм в норме в полости рта отсутствует. Он колонизирует урогенитальный и нижний отдел желудочно-кишечного тракта и его появление во рту говорит об ослаблении локальной иммунной защиты и снижении общей резистентности организма.

Neisseria subflava и *Neisseria sicca* обычно присутствует на слизистой оболочке носоглотки, *Neisseria subflava* выявлена у единичных пациентов: у 2 СШ+РА (14,3%) и у 1 СШ+СКВ (1,9%), а *Neisseria sicca* – у 3 пациентов с БШ (8,6%) и у 3 СШ+СКВ (5,7%). Эти два вида бактерий способны вызывать сепсис, пневмонию и другие заболевания у ослабленных больных.

Klebsiella pneumoniae и *Klebsiella oxytoca* относятся к условно-патогенным

микроорганизмам из семейства Enterobacteriaceae, представители данного рода встречаются в кишечнике, на коже и слизистых дыхательных путей. *K. pneumoniae* выявлена у 10 (28,6%) пациентов с БШ –, а *K. oxytoca* отмечена в единичных случаях: у 1 больного БШ (2,9%) и у 2 пациентов (16,7%) с СШ+ СКВ.

При бактериологическом исследовании выявлены значительные отличия как в качественном так и в количественном составе микроорганизмов у больных с болезнью Шегрена и синдромом Шегрена.

У пациентов с БШ количество условно-патогенных грамположительных стрептококков (плотность колонизации составила от 10^5 до 10^9 КОЕ/см³) по сравнению с СШ.

Кроме того, у больных с БШ и СШ отмечается существенное увеличение количества дрожжевых грибов рода *Candida*: *C. albicans* отмечена у 80,0% пациентов БШ (10^4 до 10^8 КОЕ/см³) и у пациентов СШ также количество грибов составило от 50% 10^4 до 10^7 КОЕ/см³, *C. krusei*- вид, который в основном обнаруживается у людей с ослабленным иммунитетом был отмечен в 33,3% у пациентов БШ (10^4 до 10^5 КОЕ/см³).

В результате бактериологического исследования посевов с СОР у пациентов с БШ и СШ установлено уменьшение количества стабилизирующих видов микроорганизмов приводит к развитию дисбиоза с высоким уровнем колонизации слизистой рта, патогенными видами микроорганизмов таких как *S. aureus*, *Klebsiella*, *E. faecalis*, *E. coli*, грибы *C. krusei*, что свидетельствует о тяжелой степени нарушений микробиоценоза рта у этой группы пациентов.

4.2. Характеристика микробной флоры паротидной слюны у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена

Слюна, которая является фактором механической очистки поверхностей СОР и зубов, предохраняет ткани рта от пересыхания, облегчает жевание, глотание и речь, также компоненты слюны служат буфером для нейтрализации кислот и токсических метаболитов микробов и играет важную роль основного фактора

местной защиты. Проведен анализ видового и количественного состава микробной флоры слюны, полученной при проведении сиалометрии из околоушной слюнной железы.

В паротидной слюне пациентов БШ и СШ отмечается присутствие патогенных микроорганизмов: *C. albicans* – у 18 (21,2%) пациентов БШ, СШ+ РА – у 9 (18,3%), СШ+ СКВ – у 8 (15,5%), СШ +ССД – у 8 (21,0%). *S. aureus* – у 13(15,2%) пациентов с БШ, РА+СШ – у 5 (10,2%), СШ+ СКВ 5 (9,6%), СШ+ ССД – у 5 (13,1%), *S.viridans*- БШ – у 17 (20,0%), СШ+ РА – у 10 (20,4%), СШ+ СКВ – у 12 (23,0%), СШ+ ССД – у 10 (26,30%). *E. faecalis* только у групп с БШ – у 5 (5,9%) пациентов и у 3 (6,1%). пациентов СШ+ РА (Таблицы 10).

Таблица 10 – Сравнительная характеристика частоты выделения микробной флоры из паротидной слюны у пациентов БШ и СШ

Показатель	Диагноз				Всего n	Степень достоверности P(df = 3)
	СШ+ ССД (n = 38)	СШ+ РА (n = 49)	СШ +СКВ (n = 52)	БШ (n = 85)		
Видовой состав бактерий (% соотношение)						
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (13,1%)	5 (10,2%)	5 (9,6%)	13 (15,2%)	50	0,9790
<i>Candida albicans</i>	8 (21,0%)	9 (18,3%)	8 (15,5%)	18 (21,2%)	43	0,4261
<i>S.viridans</i>	10 (26,30%)	10 (20,4%)	12 (23,0%)	17 (20,0%)	49	0,2585
<i>Enterococcus faecalis</i>	0 (0,0%)	3 (6,1%)	0 (0,0%)	5 (5,9%)	8	0,6838

При этом у больных с БШ выделяли чаще по сравнению с другими нозологическими группами *C. albicans* и *S. sviridans*. Имелись различия и в количественном соотношении в отличие от пациентов с СШ.

У больных БШ и СШ наблюдали достоверное увеличение числа *S.oralis* с колонизационной плотностью по значению 10^3 КОЕ/см³, у всех больных СШ +ССД в 100% (Рисунок 92).

Повышение количества колонизационной плотности 10^4 КОЕ/ см³, отмечено в группе БШ (57,1%). Грибы рода *Candida* с колонизационной плотностью по значению 10^3 КОЕ/см³, преимущественно встречается у больных СШ+ ССД (66,7%), что превышает показатели у больных БШ (20,0%). *S. aureus* с

колонизационной плотностью 10^3 КОЕ/см³, был выявлен у больных СШ +ССД (100,0%) по сравнению с группой СШ+ РА, у которой *S. aureus* был выявлен в 25,0% случаев.

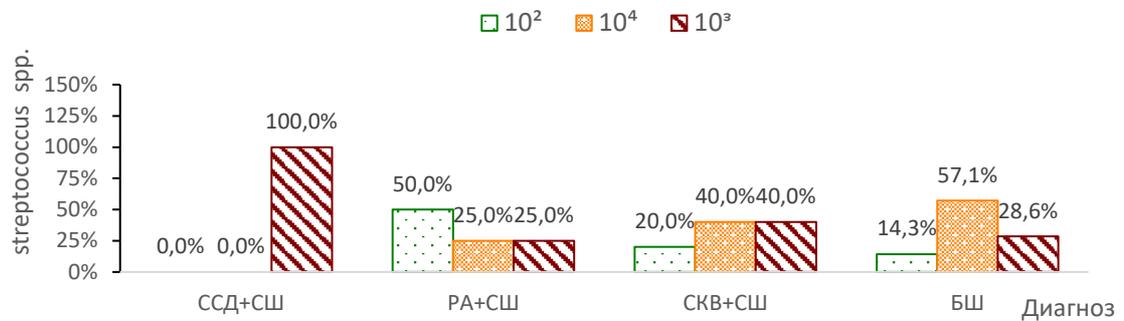


Рисунок 92 – Колонизационная плотность *S. Viridans* у пациентов с БШ и СШ в паротидной слюне

E. faecalis относится к основным представителям нормальной микрофлоры кишечника и мочеполовой системы человека. У больных БШ *E. faecalis* встречается в паротидной слюне 10^3 КОЕ/см³ в 100% случаев. У больных с СШ+РА энтерококк выявлен в 100% случаев но титр его был на один порядок ниже 10^2 КОЕ/см³ (Рисунок 93).

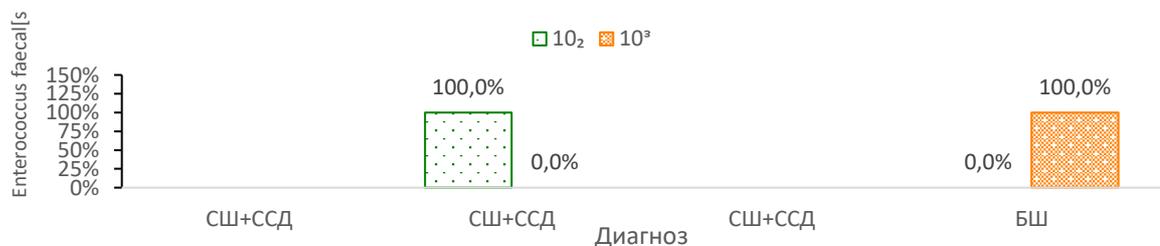


Рисунок 93 – Колонизационная плотность *E. Faecalis* у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена в паротидной слюне

Проведенное исследование показывает, что состав микробной флоры при БШ существенно отличается от состава микробной флоры при СШ, установлено у пациентов с БШ превалирование патогенных видов микроорганизмов и их количества. Микроорганизмы локализующиеся на поверхности СОР, могут участвовать в качестве потенциального триггера в развитии БШ и СШ. Наиболее вероятной гипотезой является то, что изменения в бактериоме

рта представляют собой следствие, а не причину дисфункции слюнных желез при БШ. При утяжелении общего состояния, присоединения поражения слюнных желез и снижения слюноотделения, развивается дисбиоз с высоким уровнем колонизации слизистой оболочки рта и протоков слюнных желез транзиторными видами микроорганизмов, которые в норме не свойственны экологическим условиям рта. Увеличение доли условно-патогенных и патогенных видов микроорганизмов у больных БШ и СШ происходит за счет появления нетипичных видов но и высоких титров оральных стрептококков, представителей семейства энтеробактерий и дрожжевых грибов.

При этом колонизационная резистентность нормальной микрофлоры, обеспечивающая защиту организма от патогенной микрофлоры падает, что приводит к увеличению количества и спектра условно-патогенных и патогенных видов. Их пенетрация и инвазия через барьеры СОР приводит к развитию инфекционно-воспалительных процессов на слизистой рта и может вызывать обострение хронических паротитов у больных БШ и СШ.

Пациенты с БШ и СШ являются иммунокомпроментированными как в силу нарушений, обусловленных самим заболеванием, так и в связи с проводимой терапией, что обосновывает необходимость совершенствования комплекса мероприятий по профилактике стоматологических заболеваний и у этой категории пациентов.

4.3. Данные полимеразной цепной реакции десневой жидкости и пародонтального кармана у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена (БШ и СШ)

При изучении микробиоценоза рта у пациентов БШ и СШ с использованием метода ПЦР в режиме реального времени были получены микробные комплексы, в составе которых обнаружены пародонтопатогенные микроорганизмы: *Aggregatibacter* (*Actinobacillus*), *Actinomycetae actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella* (*Bacteroides*) *forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*. Относительная частота выявления

пародонтопатогенных видов у пациентов БШ и СШ: *Porphyromonas gingivalis* обнаружен у 29,4% больных с БШ, у 28,6% – с СШ+ РА, у 11% – с СШ+СКВ. Данный микроорганизм в группе СШ+ ССД не было. Показатель, значительно превышающий норму (++++), отмечен в группах: БШ (23,5%), СШ +РА (18,2%), СШ +СКВ (11,1%) (Рисунок 94).

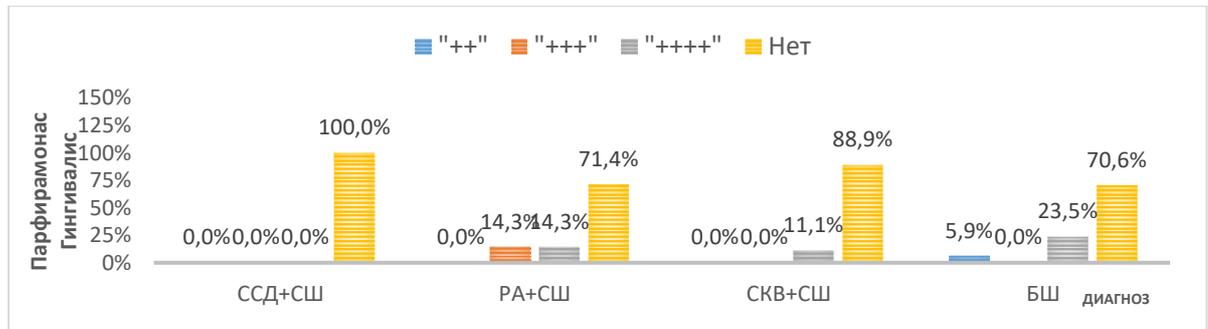


Рисунок 94 – Частота обнаружения *P. gingivalis* у пациентов БШ и СШ

К роду *Bacteroides* относят –*Tannerella forsythia*, которая выявлена у пациентов СШ+ ССД, БШ, СШ+ РА и СШ+СКВ (60%, 52,9%, 28,6% и 22,2% соответственно). Значительное превышение концентрации пародонтопатогена «++++» отмечено у больных БШ 23,5%. И превышение, но на один порядок ниже «+++» отмечено у больных СШ +РА (28,6%) и СШ+ ССД (20%) (Рисунок 95).

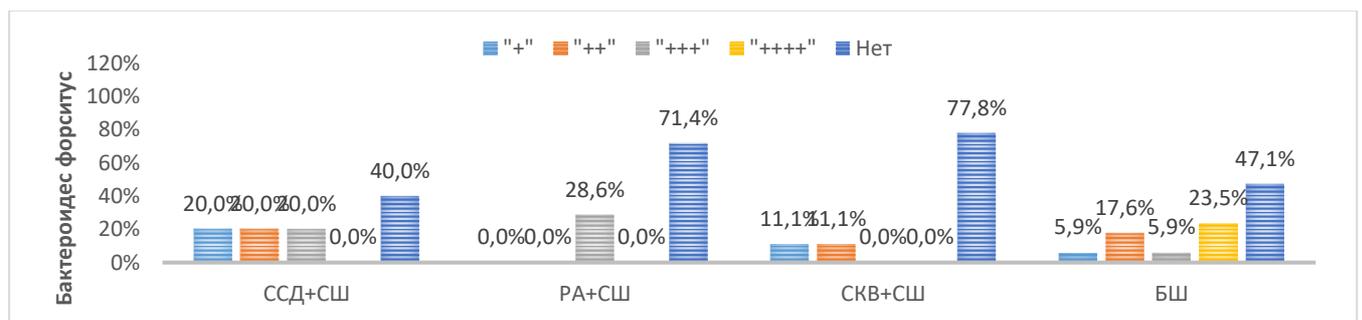


Рисунок 95 – Частота обнаружения *Tannerella (Bacteroides) forsythia* у пациентов БШ и СШ

Грамотрицательный, факультативный анаэроб, рода *Actinobacillus*, встречается у всех четырёх групп пациентов СШ+СКВ, СШ+ССД, СШ+РА и БШ (33,3%, 20%, 14,3% и 11,8% соответственно). У пациентов СШ+СКВ (11,1%) данный возбудитель отмечен выше нормы («++++») (Рисунок 96).

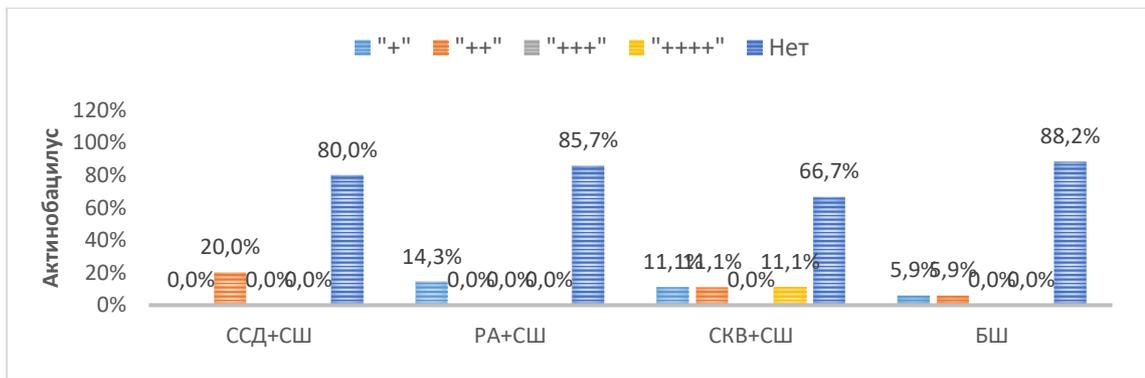


Рисунок 96 – Частота обнаружения Actinobacillus у пациентов БШ и СШ

Prevotella intermedia встречался у трёх групп пациентов СШ +ССД, БШ, СШ+РА (20,0%, 17,6% и 14,3% соответственно). Данный микроорганизм у больных СШ+СКВ не идентифицировали. Значительное превышение концентрации возбудителя «++++» отмечено только у больных у 11,8% БШ (Рисунок 97).

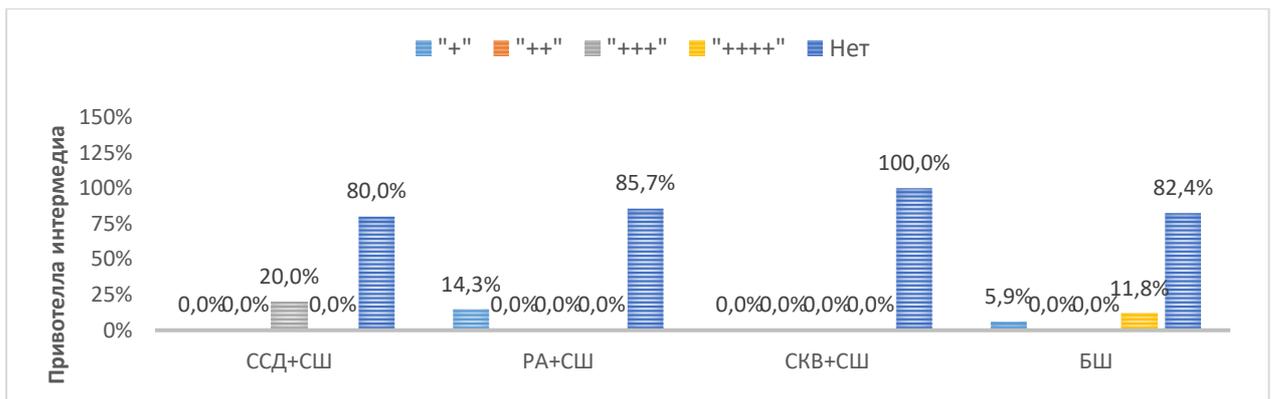


Рисунок 97 – Частота выделения Prevotella intermedia у пациентов БШ и СШ

Treponema denticola обнаружена у большего числа больных СШ+РА, СШ+ССД, БШ, и СШ +СКВ (57,1%, 40%, 29,4% и 22,2% соответственно). Высокая светимость «++++» наблюдается только у пациентов у 5,9% БШ (Рисунок 98).

В небольшом количестве отмечено содержание анаэробных грамотрицательных палочек *Filifactor alocis*, из рода *Peptostreptococcus*. Данный микроорганизм встречался только у пациентов СШ+ ССД и СШ+ СКВ (20% и 11,1%, соответственно).

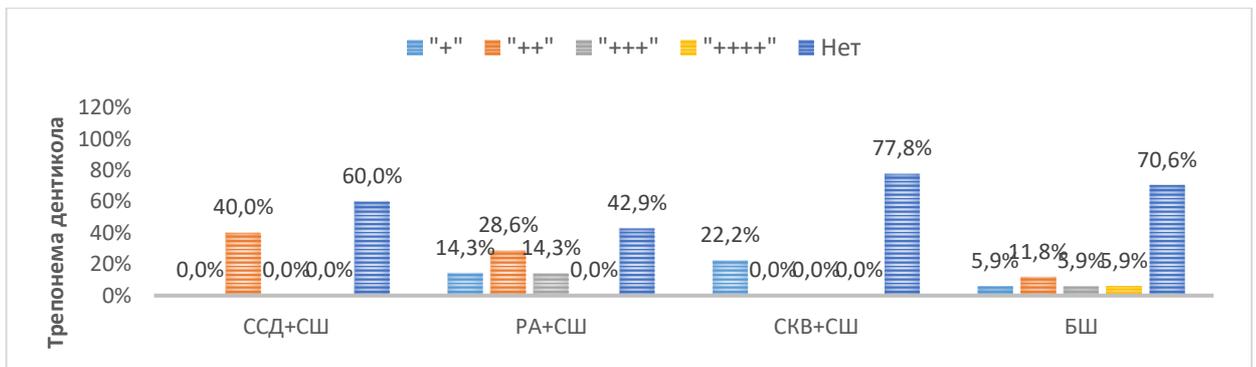


Рисунок 98 – Частота выделения *Treponema denticola* у пациентов БШ и СШ

Следует отметить, что у каждого больного, как в группе БШ, так и СШ+РЗ имело место сочетание видов пародонтопатогенов. Отмечено преобладание ДНК *T. Forsythia* у больных СШ+ССД и БШ (69,2% и 52,2% соответственно). У больных СШ+СКВ преобладала ДНК *A. Actinomycetemcomitans* (33,3%) и в группе РА+СШ преобладала ДНК *T.denticola* (57,1%). *T.denticola* часто выявляли в сочетании с *P.gingivalis*, реже – с *T. Forsythia*.

По результатам проведенного бактериологического исследования, выявлены виды пародонтопатогенов в большинстве относящиеся к красному комплексу, характерному для тяжелой степени пародонтита. Эти штаммы обладают высокой вирулентностью за счет токсинов и протеолитических ферментов, вызывающих деструкцию тканей пародонта.

ПЦР-анализ проводили также для выявления вирусов полости рта у пациентов с БШ и СШ. В исследуемых образцах у пациентов СШ и БШ присутствие вируса Эпштейна – Барр (VEB) значительно превышало норму «++++», а именно СШ+ССД (20,0%), СШ+ РА (14,3%) и БШ (11,8%). В группе СШ+СКВ данный вирус не отмечен (Рисунок 99).

Наличие цитомегаловируса (CMV) отмечено % у трёх групп БШ, СШ+СШ и СШ+СКВ (29,4%, 20% и 11,1% соответственно) Наибольшие различия между группами наблюдали по присутствию CMV в значениях, значительно превышающих норму «++++», у пациентов БШ 17,6% и СШ+ССД (11,1%) (Рисунок 100).

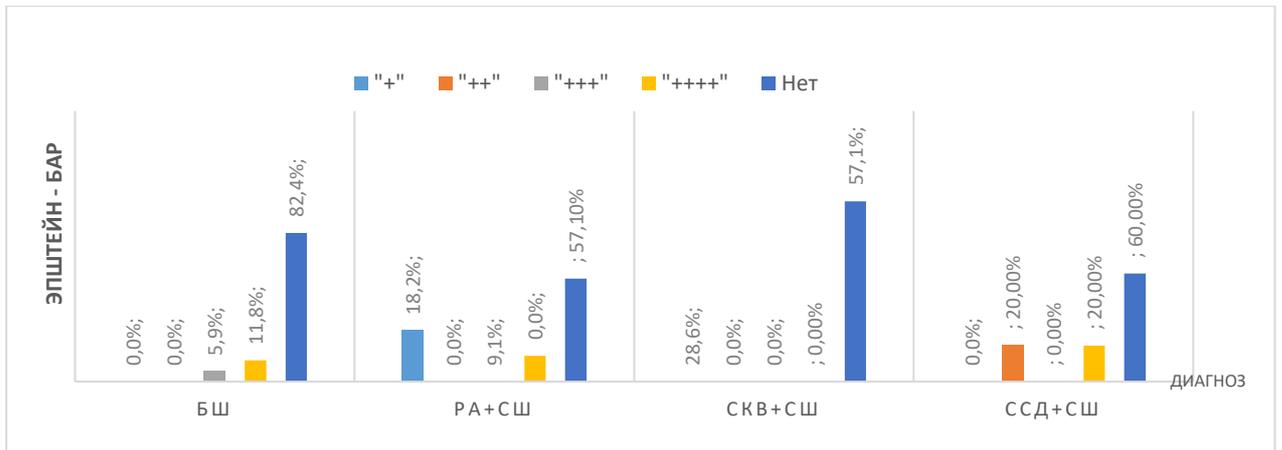


Рисунок 99 – Частота выделения Эпштейна – Барр у пациентов БШ и СШ

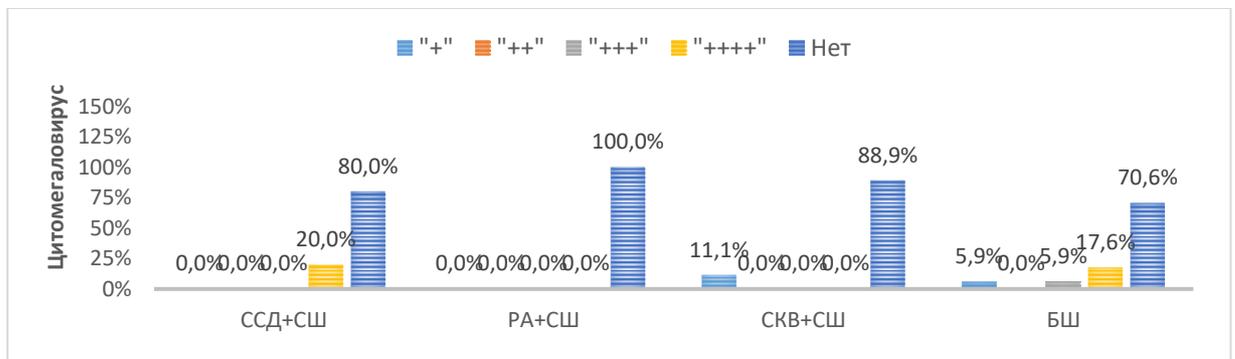


Рисунок 100 – Частота выделения CMV у пациентов БШ и СШ

Вирус простого герпеса I типа (HSV I) определялся только у пациентов СШ+РА и БШ (14,3% и 5,9% соответственно).

У пациентов СШ+РА HSV I выявлен заметно выше нормы «"+++» у 14,3% пациентов (Рисунок 101).

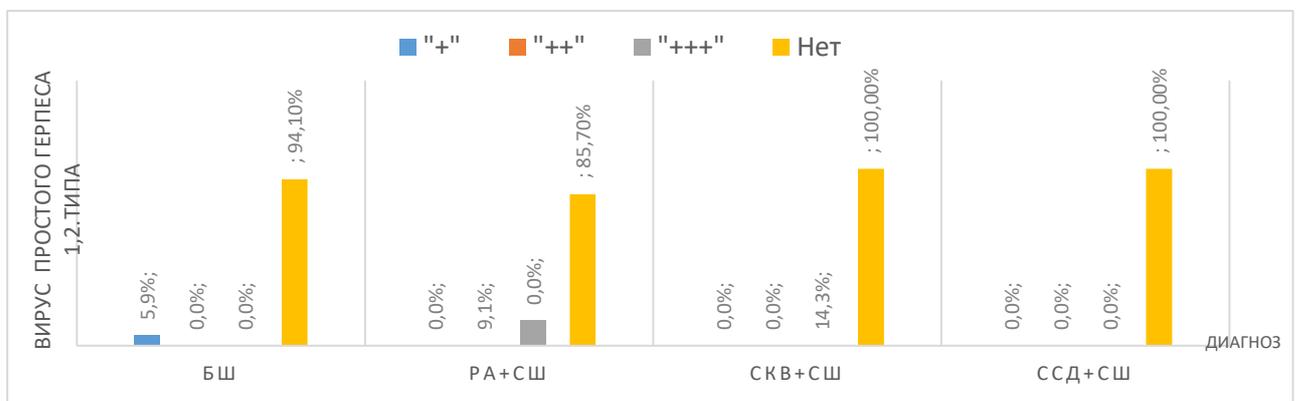


Рисунок 101 – Частота выделения (HSV I) у пациентов БШ и СШ

При анализе вирусной нагрузки установлено, что у пациентов БШ в большинстве случаев преобладал CMV (29,4%), и в небольшой концентрации, также этот вирус отмечен у пациентов с СШ+СКВ (11,1%). Компоненты бактерий или вирусов тканях протоков слюнной железы, могут представлять собой первый шаг в иницировании воспаления в слюнной железе на ранних стадиях заболевания. Различные данные указывают на связь между вирусом Эпштейна-Барр и БШ, хотя следует отметить, что этот вирус очень распространен и присутствует у 95% населения в целом [46,68,123,140,213]. Вирус Эпштейна-Барр остается латентным в В-клетках памяти в состоянии покоя и требует стимуляции В-клеток и дифференцировки плазматических клеток для литической репликации [46,91,123,213,140]. Эта способность оставаться спящей в В-клетках памяти, это означает, что вирус представляет постоянную угрозу.

Также имеются убедительные доказательства в пользу того, что при хронических вирусных инфекциях может формироваться пожизненная иммуносупрессия.

Это, в первую очередь, относится к иммунокомпетентным больным, которые в большинстве случаев имеют осложнения основного заболевания от вторичных инфекций.

4.4. Биохимические показатели паротидной слюны у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена (БШ и СШ)

С помощью методов биохимического анализа мы определяли содержание некоторых органических и неорганических веществ, ферментативную активность (амилазу, щелочную фосфатазу), рН паротидной слюны, так как этот показатель слюны является важнейшим показателем гомеостаза органов полости рта. Наш выбор был обусловлен несколькими причинами: во-первых, ферменты слюны являются объективным показателем функционального состояния слюнной железы; во-вторых, согласно данным литературы [27,52,60,64,75,81,87,104,107,134,144,174,196,201], ферментативная активность

слюны больной и здоровой железы значительно отличается; в-третьих, для определения активности некоторых ферментов и веществ требовалось небольшое количество слюны.

Так как большую часть органических компонентов слюны составляют белковые соединения, мы определяли количество общего белка слюны, альбумины, глобулины в паротидной слюне (Рисунок 102).

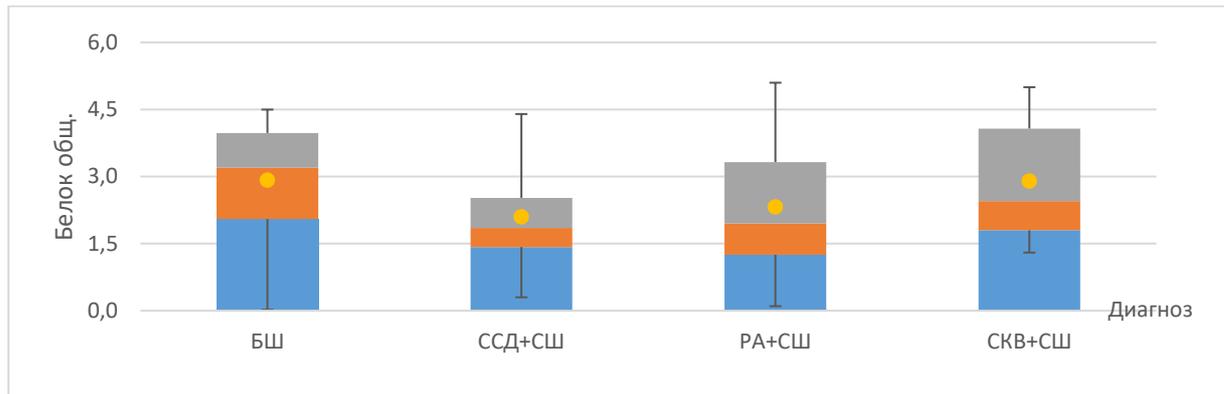


Рисунок 102 – Содержание общего белка в паротидной слюне у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена

При детальном рассмотрении данных, незначительное повышение общего белка отмечено в группах БШ (3,2 г/л) у пациентов с СШ в пределах допустимой нормы. Содержание белков в слюне в норме варьирует в пределах 0,95–2,32 гр/л. Помимо секреторных белков в слюну из плазмы крови поступают белки глобулиновой фракции и альбумины.

При оценке электрофореграмм нами отмечено увеличение в паротидной слюне концентрации альбуминов и глобулинов. Альбумины в слюне составляют до 10% от суммарного содержания белка ротовой жидкости. В-глобулиновая фракция составляет 40% от всех фракций белков слюны. При нашей оценке полученных результатов значительное повышение титров альбумина отмечено в группе СШ+ССД, (41%), в остальных группах, также имеется повышение значений, но в меньшем объёме. По данным литературы альбумин резко увеличивается при гингивитах и периодонтитах [160,174,194,196]. Значительное повышение значений β -глобулина в группах БШ, (68 ммоль/л), повышение γ -глобулина выше нормы отмечено у пациентов БШ (17 ммоль/л) (Таблица 11).

Таблица 11 – Содержание органических веществ в паротидной слюне основной и контрольной групп

Показатель (норма)	Диагноз				Степень достоверности $P (df = 7)$
	БШ	ССД+СШ	РА+СШ	СКВ+СШ	
Белок общ. (1,5–3,0 г/л)	3,2 [2,0-3,9]	1,8[1,4-2,5]	1,9[1,2-3,3]	2,4[1,8-4,0]	0,5497
Альбумин % (норма –7,6)	0,07[0,05-0,1]	41[30-1]	15[6,0-25]	22[16-22]	0,3970
Альф1 глоб (норма –11,1%)	4,8[4,4-5,9]	3,5[2,5-4,4]	7,1[2,2-7,4]	4[3,3-4,5]	0,1386
Альф2 глоб	10[7,1-13]	7,7[5,4-10]	12[1,2-17]	12[11-16]	0,5969
Гамма глоб (норма –18,5%)	17[16-18]	12[9-15]	10[9-12]	11[8,7-13,3]	0,1492
Бетта глоб (норма –43%)	68 [64-72]	36 [32-40]	60[59-65]	45[38-58]	0,3629

Следующие органические вещества, присутствующие в паротидной слюне, это мочевины, мочевая кислота, креатинин, которые являются основными компонентами небелкового азота, так же, как и в крови. В норме эти небелковые азотистые соединения представлены в смешанной слюне (1,67–6,68 ммоль/л) мочевины (до 150 ммоль/л) мочевая кислота. Мочевина в полость рта эскретируется слюнными железами и большая ее часть ОСЖ. Её количество зависит от скорости слюноотделения и обратно пропорционально количеству выделенной слюны.

Имеются данные, что уровень мочевины в слюне повышается при заболеваниях почек. На содержание мочевой кислоты в слюне влияет её концентрация в сыворотке крови (210–430 мкмоль/л). В ротовой жидкости в норме также имеется, креатинин в количестве 0,018–0,035 мкмоль/л. Все описанные вещества определяют уровень остаточного азота в слюне (Таблица 12).

Таблица 12 – Наличие компонентов небелкового азота в паротидной слюне у пациентов основной и контрольной групп

Показатель (норма)	Диагноз				Степень достоверности $P (df = 7)$
	БШ	ССД+СШ	РА+СШ	СКВ+СШ	
Мочев. к-та 4,59-451,83 мкмоль/л	153[128-218]	167[142-238]	136[129-148]	130 [105-153]	0,9079
Мочевина 1,83 ммоль/л	3,2 [2,8-3,9]	3,6 [3;-5,1]	3,4 [2,9-4]	2,4 [2,0-2,8]	0,4763

Как видно из данных Таблицы 12, уровень мочевой кислоты приближается к верхней границе нормы в исследуемых группах, ССД+СШ, БШ (167 мкмоль/л, 153 мкмоль/л соответственно), уровень мочевины в остальных группах не превышает норму. По данным литературы патологическое повышение мочевой кислоты в крови может быть связано с распадом клеточной дезоксирибонуклеиновой кислоты после приема цитостатических лекарственных средств, распространенном злокачественном поражении тканей, тяжелом атеросклерозе, сердечно-сосудистых патологиях, нарушением антиоксидантной защиты и т. д. Можно предположить, повышение мочевой кислоты у пациентов имеющих ИВ РЗ связано с лечением основного заболевания, а также с нарушением антиоксидантной системы и наличием патологических изменений в ОСЖ протекающим на фоне ИВРЗ. А значительное снижение уровня мочевой кислоты в слюне подчеркивает наличие окислительного стресса в полости рта.

Неорганические компоненты – это катионы Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Са. Данные вещества проникают через базолатеральную мембрану внутрь клетки. С секретом околоушных и подчелюстных слюнных желёз в смешанную слюну поступают ионы Na^+ и K^+ . Паротидная слюна в норме, по данным литературы, содержит ещё большее количество калия – около 25 - 49 ммоль/л и значительно меньше натрия – всего 2-8 ммоль/л.

Особенностью смешанной слюны в норме является преобладание содержания ионов K^+ и низкое содержание ионов Na^+ .

Как видно из Таблицы 13, содержание Na^+ , как в группе сравнения, так и в основной группе превышает границы нормы. Самый высокий подъём Na^+ отмечен в группе СШ+ССД, СШ СКВ и (42 [34-50] ммоль/л, 36 [18-49] ммоль/л) и также, в остальных группах Na^+ имеет значение превышающее норму. Ионы Na^+ превышают концентрацию ионов K^+ у всех исследуемых групп.

Так как катионы слюны (Na^+ и K^+) наряду с другими ионами обуславливают осмотическое давление слюны, ее ионную силу и входят в состав солевых компонентов буферных систем их сдвиг в концентрации и нарушении процесса

реадсорбции, по нашему мнению, может приводить к дисбалансу данных систем и влиять на реминерализацию эмали.

Таблица 13 – Содержание неорганических компонентов в паротидной слюне у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена

Показатель (норма)	Диагноз				Степень достоверности $P (df = 7)$
	БШ	ССД+СШ	РА+СШ	СКВ+СШ	
Натрий (норма 2-8 ммоль/л.)	28 [22 - 50]	42 [34- 50]	36 [22- 50]	36 [18- 49]	0,5812
Калий (25 - 49 ммоль/л)	17,3 [16,1 - 9,7]	17,3 [16,4-19]	18,2 [16,7 - 20]	17,6 [17-18]	0,8476
Кальций общий (1,28 + 0,08 ммоль/л)	0,7 [0,5- 0,8]	0,5 [0,3-0,9]	1,1 [0,7 - 1,4]	0,7 [0,5-1,2]	0,7975
Кальций ионизир. (0,5–0,69 ммоль/л)	1,4 [0,9 - 3,2]	0,7 [0,6-1,0]	0,4 [0,3-0,5]	0,4 [0,3-0,5]	0,0601
Фосф. неорг. (2,2–6,5 ммоль/л)	2,7 [2,1 - 3,5]	3,2 [2,4-3,3]	3,7 [3,1 - 4,5]	3,1 [2,3-4,7]	0,4783
Железо (0,9 ммоль/л)	1,3 [1,2 - 35]	4,8 [2,5 - 4,9]	0,9 [0,5 - 2,5]	0,8 [0,4-0,9]	0,1477

Фосфат в слюне содержится в двух формах: в виде «неорганического» фосфата и фосфата, связанного с белками. Кальций, как и фосфаты, находится в ионизированной форме или в соединении с белками. Общий кальций в ротовой жидкости составляет 0,75–3,0 ммоль/л, существует коэффициент соотношения Ca^{2+}/Ca общий, который равен 0,53–0,69 ммоль/л.

В паротидной слюне не выявлено значительного отличия в содержании общего кальция. Только у пациентов БШ была значительная разница между соотношением $Ca^{2+}/общий$ кальций (1,4[0,9-3,2] ммоль/л /0,7 [0,5-0,8] ммоль/л).

Присутствие «неорганического» фосфата в ротовой жидкости составляет 2,2–6,5 ммоль/л, в паротидной слюне в обеих группах «неорганический» фосфат отмечен на нижней границе нормы у пациентов с БШ (2,7 [2,1-3,5] ммоль/л). Отмечен незначительный перевес концентрации между Ca^{2+} и «неорганическим» фосфатом в исследуемых группах, перевес приходился на долю «неорганического» фосфата. Незначительное снижение выделения ОСЖ фосфата у пациентов БШ может свидетельствовать об определенных нарушениях в работе фосфатного буфера. Уровень железа в слюне в норме составляет 0,001–0,15 ммоль/л.

Увеличение содержания железа в паротидной слюне выявлено у большей части пациентов БШ и СШ. Значительное (в 4 раза) превышение отмечено в группе СШ+ССД (4,80 ммоль/л).

Через базолатеральную мембрану внутрь ацинарной клетки поступает глюкоза, молекула которой подвергается аэробному распаду до конечных продуктов CO_2 и H_2O с образованием молекул АТФ. Большая часть молекул АТФ используется для работы транспортных систем. Глюкоза преодолевает гемато-саливарный барьер путем активного транспорта или облегченной диффузии. Количество глюкозы в смешанной слюне в норме не превышает 0,06–0,23 ммоль/л. В Таблице 14 представлены показатели содержания глюкозы в паротидной слюне пациентов БШ и СШ.

Таблица 14 – Содержание глюкозы и холестерина в паротидной слюне больных БШ и СШ+ИВРЗ

Показатель (норма)	Диагноз				Степень достоверности $P (df = 7)$
	БШ	ССД+СШ	РА+СШ	СКВ+СШ	
Глюкоза (0,06–0,23 ммоль/л)	0,7 [0,2-1,1]	0,2 [0,1-0,3]	0,1 [0,06-1,1]	1 [0,01-1,1]	0,1079
Холестерин (0,06–0,39 мкмоль/л)	0,05 [0,01-0,2]	0,06 [0,02-0,1]	0,05 [0,03-0,1]	0,4 [0,1-0,4]	0,6450

При оценке полученных данных нормальное количество глюкозы в паротидной слюне отмечено в группах ССД+СШ, СШ+РА. В остальных группах имеются незначительные колебания уровня глюкозы в слюне в сторону повышения.

В полость рта липиды поступают, в основном, с секретом околоушных и поднижнечелюстных слюнных желез. Однако некоторые липиды, такие, как холестерол и свободные жирные кислоты, поступают в слюну из сыворотки крови. Содержание холестерина в ротовой жидкости в норме не превышает 0,06–0,39 мкмоль/л (Таблица 14). При оценке концентрации холестерина в паротидной слюне не отмечено его повышение в исследуемых группах и все показатели статистически значимо не различаются между восемью сравниваемыми группами.

К ферментам собственно железистого происхождения относятся амилаза, некоторые аминотрансферазы, пероксидаза, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), кислая и щелочная фосфатазы, лизоцим и др. Из набора ферментов слюны мы определяли количество амилазы, щелочной фосфатазы, ЛДГ, АСТ, АЛТ.

Главным образом в околоушных слюнных железах синтезируется *α*-Амилаза общей слюны, где ее концентрация в норме составляет 77,6–489,5 ЕД/мл. *α*-Амилаза развивает свою активность в присутствии ионов хлора и широком диапазоне рН 3,8–9,4 с оптимальным действием при нейтральных значениях рН. Активность альфа-амилазы изменяется при патологических состояниях.

Фосфатазы в слюне представлены кислой и щелочной. У соматически здоровых лиц в слюне содержание щелочной фосфатазы колеблется от 0,56–1,3 (нкат/л).

Важнейшим ферментом является *АСТ* (аспартатаминотрансфераза). Это ключевой фермент обмена веществ, *АЛТ* (аланинаминотрансфераза) обеспечивает работу глюкозо-аланинового шунта. Увеличение активности АСТ в плазме указывает скорее на повреждение клеток, чем на нарушения функции органа.

Результаты наших исследований паротидной слюны на предмет определения ферментативного состава представлены в Таблице 15.

Активность *α*-Амилазы в группе БШ и СШ при статистической обработке данных не отмечено существенной разницы среди величин активности амилазы. Однако, активность амилазы в паротидной слюне ниже нормы (69 518,50 ЕД/л) наблюдалась у пациентов ССД+СШ, у остальных пациентов значения активности амилазы приближались к нормальным.

Имеется тенденция повышение активность *щелочной фосфатазы* у всех пациентов исследуемых групп, но без необходимой степени достоверности. Следует отметить, что значительное отклонение от нормы отмечено у пациентов БШ более чем 12,4 раза, значения ниже нормы в группе СШ СКВ.

Таблица 15 – Ферментативный состав паротидной слюны у больных БШ и СШ+ИВРЗ

Показатель (норма)	Диагноз				Степень достоверности $P (df = 7)$
	БШ	ССД+СШ	РА+СШ	СКВ+СШ	
Амилаза (503 Ед/мл)	204 862,50 [203-236]	69 518,50 [64- 70]	218 220,36 [172 -220]	93 556,43 [59 -95]	0,5604
Щелоч.фосфатаза (1,3 нкат/л)	16,2[8,7-24]	4 [3-6]	1,7 [0,8-2,1]	0,4[0,2-1,2]	0,2248
ЛДГ	15 [10-21]	6,5[3,9-11]	7[5-8,5]	5[4-5,5]	0,7992
АЛТ (0,41–0,77 ед/л)	1,7[1,4-1,9]	0,9[0,6-1,3]	1,2[0,6-1,4]	0,2 [0,9-0,5]	0,4638
АСТ (0,58–1,36 ед/л)	3,2[2,9-3,5]	1,2[1,1-1,3]	0,8[0,6-1,2]	0,40[0,2-0,6]	0,6360
рН паротидной слюны	7,67 [7,57-7,85]	7,76 [7,73-7,81]	7,75 [7,71-7,8]	7,59 [7,49-7,66]	0,4056

Активность фермента гликолиза лактатдегидрогеназы (ЛДГ) паротидной слюны в группе сравнения и основной группе варьировала от 2,4[1,6-4,2] ЕдД/л до 15 [10-21] ЕД/л, незначительно превышали норму у пациентов БШ 15 [10-21]. Данные по активности фермента (ЛДГ) не показали статистически достоверных различий. В остальных группах имеется снижение данного показателя.

При сопоставлении данных по наличию активности ферментов АСТ и АЛТ отмечен рост показателей АСТ. Повышение АСТ часто совпадает со снижением АЛТ и наоборот. Наивысшие значения АСТ отмечены у пациентов БШ. Повышение титров АЛТ отмечено в группах БШ, СШ+РА. А самый низкий титр ферментов по отношению к норме отмечен в группе СШ+СКВ. Увеличение активности АСТ в плазме указывает скорее на повреждение клеток, чем на нарушения функции органа. Изменение активности ферментов в нашем исследовании можно связать с процессом разрушения клеток протоков и ацинусов в слюнных железах.

рН слюны является важнейшим показателем гомеостаза органов полости рта. Значение рН смешанной слюны в норме колеблется от 6,5 до 7,4 ед, а нестимулированный секрет из паротидной и поднижнечелюстной слюнных желёз имеет умеренно кислый рН (5,8), который увеличивается до 7,4 при последующей стимуляции. В нашем исследовании мы проводили измерения стимулированной паротидной слюны. Диапазон рН паротидной слюны у наших пациентов составил

от слабощелочной до щелочной (7,57 до 7,81). У большинства пациентов БШ реакция была слабощелочная 7,67 [7,57-7,85], сдвиг в более щелочную сторону отмечен у пациентов СШ+ССД 7,76 [7,73-7,81] а, у 8 пациентов БШ и у 3 пациентов СШ+ССД определено еще большее защелачивание рН от 7,81 до 7,85.

Обобщая полученный материал в паротидной слюне у больных СШ+ ИВРЗ и БШ наблюдались значительные отклонения в белковом, ионном и ферментативном спектрах. Повышение общего белка и появление большого количества белков плазменного происхождения, а именно альбуминов в паротидном секрете можно связать с изменением проницаемости клеточных мембран паренхимы слюнных желез. Увеличение концентрации альбуминов в слюне является одним из ранних признаков воспаления слюнных желез. Нами отмечена диспропорция ионного состава паротидной слюны. При нормальной функции слюнных желез характерно высокое содержание H_2CO_3 и K^+ , но низкое содержание Na^+ и Cl^- .

У всех исследуемых групп отмечается повышенное выделение ОСЖ ионов Na^+ Cl^- и снижение ионов K^+ , а в группах СШ+ССД, СШ+СКВ имелись наивысшие значения. Накопление катионов натрия и хлора в железистых клетках способствует направленному транспорту в них воды.

По коэффициенту K/Na в слюне можно судить о нарушении состояния электролитного обмена в железах. Отмечается накопление в железистых клетках катионов Ca^{++} , в группе БШ. Концентрация фосфатов в паротидной слюне снижена у пациентов с БШ. Снижение экскреции слюнными железами фосфата при БШ может свидетельствовать о нарушении фосфатного буфера. Из микроэлементов отмечено повышение уровня железа. В слюне растёт активность щелочной фосфатазы, её активность увеличивается при воспалении мягких тканей полости рта и кариесе. Также отмечен рост ферментов АЛТ и АСТ, и меняется активность лактатдегидрогеназы.

Таким образом, мы имеем значительные нарушения минерального обмена за счёт деструктивного изменения протоковой и ацинарной системы слюнных желез у исследуемых групп пациентов.

4.5. Данные цитологического исследования паротидного секрета у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена(БШ и СШ)

Цитологический метод позволяет выявлять различные патологические изменения в развитии клеток. Цитологический препарат – мазок-отпечаток или соскоб – можно сделать в течение нескольких минут, не используя специальную аппаратуру. Используемый нами в работе метод исследования клеточного состава паротидной слюны, взятой непосредственно из протока железы, является неинвазивным и может служить как в целях диагностики заболевания, так для контроля за проводимым лечением.

Цитологическое исследование секрета околоушных слюнных желез проводили в исследуемых группах для определения степени патологического состояния в протоках и ацинусах железы.

При исследовании цитологической картины материала, взятого из полученного секрета околоушной слюнной железы путем сиалометрии нами обнаружено: клетки многослойного плоского эпителия, в различных стадиях ороговения, это клетки верхнего слоя эпителиальной выстилки протока, который встречался у больных БШ, СШ+ССД, СШ+СКВ, СШ+РА (97,1%, 95,5%, 91,7% и 73,9% соответственно). Усиление процесса слущивания эпителия в выводных протоках слюнных желез происходит по мере прогрессирования воспаления, от еденичных клеток или мелких скоплений до значительных скоплений (Таблица 16).

Таблица 16 – Цитологическое исследование осадка в слюне после проведения сиалометрии у пациентов БШ и СШ

Показатель	Диагноз				Уровень P, (df = 14)
	БШ (N=35)	СКВ+СШ (N=21)	ССД+СШ (N=22)	РА+СШ (N=23)	
Эпителий (вид)					
Ед. чешуйки плоского эпителия	1 (2,9%)	2 (8,3%)	1 (4,5%)	5 (21,7%)	0,3002
Плоский эпителий	34 (97,1%)	19 (91,7%)	21 (95,5%)	17 (73,9%)	
Сплошной эпителий	(0,0%)	(0,0%)	(0,0%)	1 (4,3%)	

Из таблицы видно, что не обнаружены статистически значимые различия между группами по данному показателю, но наибольшие различия наблюдаются

по значению «сплошной эпителий», которое преимущественно встречается в группе СШ +РА (4,3%).

К клеткам воспалительного происхождения относят – нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, гистиоциты.

В Таблице 17 отражены данные наличия клеток воспалительного экссудата. Из таблицы видно, что нейтрофильные лейкоциты в большем проценте присутствовали у всех групп. У пациентов имеющих хроническое воспаление в слюнных железах, нейтрофильные лейкоциты составляли более 50% всех клеток в мазке, особенно у больных БШ 29 пациентов (83,3%), у остальных процент нахождения лейкоцитов был меньше у 16 (71,4%) обследуемых СШ+РА, СШ+ССД у 3 (13,6%) больных и у 3 (14,2%) пациентов СКВ+СШ соответственно.

Таблица 17 – Показатели наличия клеток воспалительного экссудата в ОСЖ основной и группы сравнения

Показатель	Диагноз				Степень достоверности P (df = 7)
	БШ (N = 35)	СШ+ СКВ (N = 21)	СШ+ССД (N = 22)	СШ +РА (N = 23)	
Лейкоциты (все группы)	29 (83,3%)	18 (87,5%)	18 (85,7%)	16 (71,4%)	0,1429
Эритроциты	5 (15,6%)	2 (8,3%)	3 (15,8%)	5 (23,8%)	0,8045
Кокки	20 (57,1%)	10 (50,0%)	15 (68,2%)	11 (52,4%)	0,7643
Лимфоциты	16 (41,6%)	3 (14,2%)	3 (13,6%)	9 (64,2%)	0,2527
Нейтрофилы	12 (35%)	6 (33,3%)	3 (25%)	8 (34,7%)	0,8427

В препаратах обнаружено незначительное количество лимфоцитов, которые чаще встречались у пациентов БШ у 16 больных, РА+СШ – у 9 пациентов, СШ+ССД и СШ+СКВ – у 3 больных (41,6%, 64,2%, 13,6% и 14,2% средний показатель скопления клеток в препарате).

Незначительный процент нахождения эритроцитов в исследуемом материале можно расценивать, как попадание клеток крови через разрушенный выводной проток или возможную травму истонченной и обезвоженной слизистой оболочки краями капсулы.

Имелось присутствие кокковой флоры в мазках у всех исследуемых групп от 7,6% до 75%. Это говорит о наличии скопления патогенной микрофлоры, как в

выводном протоке слюнной железы, так и самом теле железы, и о её негативном влиянии на клеточный состав секрета.

Отмечено появление кристаллов солей в мазках слюны у обследуемых пациентов, а именно кристаллы оксалатов и аморфных фосфатов. В группе пациентов БШ присутствовали аморфные фосфаты у 6 человек (17,1%) из 8. Также кристаллы фосфатов были у 3 (15,0%) человек из 5 с СШ+СКВ и СШ+РА 2 (14,2%) пациента (Таблица 18).

Таблица 18 – Наличие кристаллов солей в паротидном секрете пациентов основной и группы сравнения

Показатель	Диагноз				Степень достоверности <i>P</i> (<i>df</i> = 7)
	БШ (<i>N</i> = 35)	СШ+ СКВ (<i>N</i> = 21)	СШ+ ССД (<i>N</i> = 22)	СШ+РА (<i>N</i> = 23)	
Кристаллы солей (есть/нет)	8 (22,8%)	5 (25,0%)	1 (4,5%)	3 (13,0%)	0,1438
Кристаллы солей (оксалаты)	2 (5,7%)	2 (9,5%)	1 (4,5%)	1 (4,3%)	0,0087
Кристаллы солей аморфных фосфатов)	6 (17,1%)	3(15,0%)	0 (0,0%)	2 (8,6%)	0,6330

При анализе рН паротидного секрета мы отметили, что пациенты, имеющие в препаратах кристаллы аморфного фосфата имели более щелочную слюну (рН 7,8), а пациенты с наличием оксалатов – нейтральную или слабощелочную слюну (рН 7,4–7,6) (Таблица 19).

Таблица 19– Анализ рН паротидной слюны у больных БШ и СШ

Реакция рН	Диагноз				Степень достоверности <i>P</i> (<i>df</i> = 14)
	БШ (<i>N</i> = 35)	СШ+ СКВ (<i>N</i> = 21)	СШ+ ССД (<i>N</i> = 22)	СШ+ РА (<i>N</i> = 23)	
а) Нейтральная	1(3,5%)	(0,0%)	1 (4,5%)	1 (4,4%)	0,3784
б) слабо щелочная	34 (97,1%)	20 (95,2%)	20 (90,9%)	22 (95,6%)	
в) Кислая	0 (0,0%)	1 (4,7%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	

Полученные данные свидетельствуют о том, что цитологический метод исследования можно применять как вспомогательный при диагностике различных

патологических процессов (воспалительного характера) в области околоушной слюнной железы.

4.6. Иммунофенотипирование клеточного состава паротидной слюны у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена (БШ и СШ)

Отмечая, что развёртывание аутоиммунных и иммунокомплексных процессов связано с нарушением механизмов иммунорегуляции и клиренса иммунных комплексов, в последние годы все больше внимания уделяется изучению и клинической оценке клеточно опосредованного звена иммунитета. Для клинического изучения последнего наиболее широко используется количественное определение Т- и В-лимфоцитов с помощью моноклональных антител. Наибольшее распространение получило исследование Т-хелперов (CD4) и Т-супрессоров (CD8), а также их соотношения [8,9,10,11,12,23,24,29]. Протоковые клетки слюнной железы при БШ обычно окружены инфильтратом, богатым CD4+ Т-клетками и В-клетками, что подразумевает определенную степень связи между эпителиальными клетками и иммунными клетками. Инфильтраты В-клеток в протоках могут инициировать развитие лимфоэпителиальных поражений, включая базально-протококлеточную гиперплазию. И наоборот, эпителий подает хронические сигналы активации железистой фракции В-клеток. Эта непрерывная стимуляция может в конечном итоге привести к развитию лимфомы.

При изучении клеточного состава слюны у пациентов с БШ и СШ+ИВРЗ выявлено наличие лимфоцитов в паротидной слюне, которые отсутствовали в группе сравнения. При иммунофенотипировании лимфоцитов средняя составляющая общей популяции Т-клеток (CD3+) была 71,7%, для Т-хелперов (CD3+CD4+) – 41,6%, Т-цитотоксических клеток (CD3+CD8+) – 53% (Таблица 20).

При БШ в отличие от СШ в исследуемом секрете выявлялось преобладание общей популяции Т-клеток CD3+ (90% и 64,5–66,8% соответственно), преимущественно за счет увеличения числа цитотоксических клеток CD8+ (64% и

51,4–47,8% соответственно). Соотношение относительного числа субпопуляций Т-хелперов (CD4+) и цитотоксических Т лимфоцитов (CD8+) варьировало в диапазоне 0,68– 0,94 (в среднем 0,87).

Таблица 20 – Результаты иммунофенотипирования лимфоцитов паротидного секрета у основной группы

Диагноз	n больных	Показатели						
		Т-клетки (CD3+)	Т-хелперы (CD4+)	Т-цитотоксические клетки (CD8+)	Соотношение CD4+/CD8+	В-клетки (CD19+)	Естественные клетки киллеры (CD56+)	Т-В-NK
БШ	12	90%	43,7%	64,0%	0,68	9,0%	9,0%	62,5%
РА+СШ	13	65%	45,0%	47,8%	0,94	2,2%	8,7%	67,5%
СКВ+СШ	8	66,8%	36,4%	51,4%	0,71	0	0	64,5%
ССД+СШ	7	64,5%	41,5%	48,9%	0,85	0	0	63,5%
Итого:	40	71,7%	41,6%	53%	0,87	2,8%	4,4%	64,5%

Наиболее низкое соотношение CD4+/CD8+ отмечено у пациентов с БШ (0,68) (Рисунок 103). Естественные клетки киллеры (CD56+) в относительно небольшом количестве присутствовали только при БШ и СШ+РА (9% и 8,7%), также, как и CD19+ В лимфоциты (9% и 2,2%).

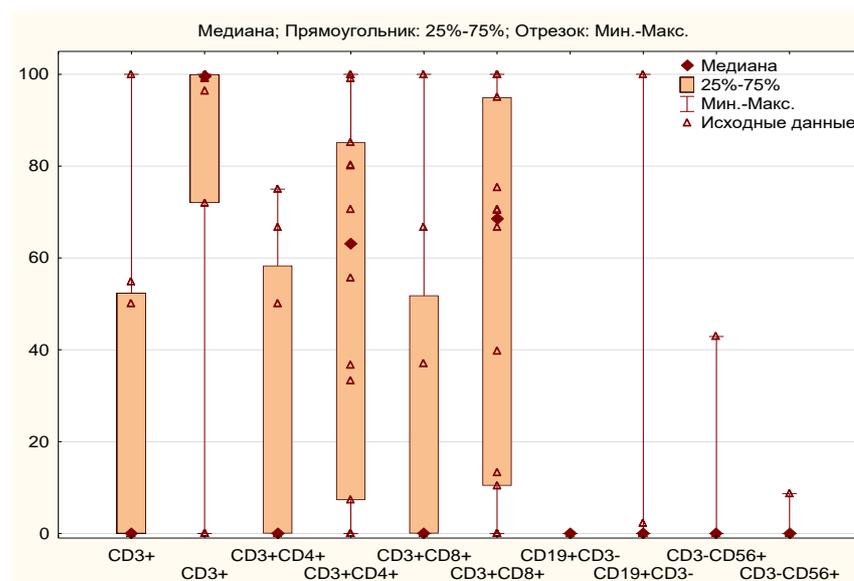


Рисунок 103 – Относительное число субпопуляций Т-хелперов (CD4+) и цитотоксических Т лимфоцитов (CD8+) у пациентов БШ/СШ

Наиболее однородные распределения разных групп лимфоцитов между четырьмя группами наблюдаются у следующих показателей: «В-клетки (CD19+CD3-)), «Т-цитотоксические (CD3+CD8+)) и «Т-хелперы (CD3+CD4+))» ($P > 0,7739$) (Таблица 21).

Таблица 21 – Результаты иммунофенотипирования лимфоцитов паротидной слюны у обследованных пациентов

Показатель	Диагноз				Уровень P ($df = 3$)
	СШ+ РА (N = 13)	СШ+ ССД (N = 7)	СШ +СКВ (N = 8)	БШ (N = 12)	
Сиалометрия	1,82±1,73	1,90±1,15	1,61±1,79	1,28±1,03	0,7365
Т-клетки (CD3+)	0,53±0,37	0,71±0,45	0,64±0,39	0,60±0,48	0,7613
Т-хелперы(CD3+CD4)	0,41±0,31	0,47±0,35	0,42±0,33	0,42±0,40	0,9957
Т-цитотоксические (CD3+CD8+)	0,48±0,37	0,51±0,38	0,58±0,41	0,51±0,42	0,8567
В-клетки (CD19+CD3-)	0,00±0,01	0,00±0,00	0,00±0,00	0,07±0,27	0,7739
Естественные клетки киллеры (CD3-CD56+)	0,08±0,17	0,01±0,03	0,00±0,00	0,00±0,00	0,1482
Т-В-NK	0,61±0,42	0,72±0,45	0,62±0,37	0,62±0,48	0,6955
Болен (лет)	8[7;11]	9[7;9]	9[6;12]	8[7;11]	0,4682

Полагают, что Т-лимфоциты – это первые клетки, которые проходят через сосудистую стенку. Могут вызывать поражение сосудистого эндотелия цитотоксические Т клетки и макрофаги. Т-хелперы усиливают пролиферацию В-клеток инфильтрата, и происходит развитие многоступенчатого процесса, который включает рассеянный, значительный периваскулярный лимфоидный инфильтрат, последовательное развитие типичного очагового перидуктального лимфоидного сиаладенита, далее диффузного лимфоцитарного сиаладенита с образованием эктопических зародышевых центров, приводящего окончательно к деструкции и замещению пораженной железистой ткани. Тканевые лимфоидные инфильтраты в начале заболевания включают преимущественно активированные CD4+(CD45Ro+) Т-клетки, которые преобладают над Т-супрессорами [8,9,11,12,22,23,24,28,29,56,59,63,65,71,103,133,162,163], кроме того, неизменно присутствуют CD8+ Т клетки [10,12,125,131,142,145,158,170].

Тяжелое течение сопровождается увеличением популяции В лимфоцитов и макрофагов, в поздних стадиях болезни преобладают В и плазматические клетки,

особенно при образовании эктопических зародышевых центров [66,83,99,101,113,162,176].

По нашим данным присутствие В лимфоцитов (CD19+) в секрете околоушной СЖ отмечено в небольшом количестве только у пациентов с БШ и СШ-РА (9% и 2,2%).

Эпителиальные клетки СЖ имеют активный статус с нарушенным апоптозом и способностью стимулировать адгезию с функцией антиген-презентирующих клеток и ко-стимуляцией инфильтрирующих CD4+ Т клеток. Однако инфильтрирующие CD4+ Т- и дендритические клетки могут также локально продуцировать широкий спектр цитокинов, ориентированных на В клетки. Тесное взаимодействие между активированными эпителиальными клетками СЖ, инфильтрирующими лимфоцитами и дендритическими клетками ведет к хронизации воспаления и прогрессированию заболевания [142,143,151,154,191].

При исследовании паротидного секрета нами отмечено преобладание Т клеток со снижением соотношения субпопуляций CD4+/ CD8+ клеток (в среднем до 0,87), при этом наиболее низкие значения наблюдались у пациентов с БШ (0,68). При исследовании лимфоцитов периферической крови, диапазон значений соотношения CD4+/ CD8+ в норме составляет 1,2–2,6.

Таким образом, полученные нами результаты иммунофенотипирования лимфоцитов паротидного секрета можно рассматривать как отражение хронической воспалительной реакции. Понижение соотношения в крови CD4/CD8 вследствие роста уровня CD8+ считают характерным для ряда опухолей, что особенно актуально при обсуждении лимфопролиферации БШ, при которой риск развития лимфопролиферативных заболеваний выше, чем при СШ, РА, СКВ или других системных заболеваниях соединительной ткани [88,97,99,103,131,176,180, 209,226]. Субпопуляция натуральных киллеров с фенотипом CD3- CD56+ в периферической крови, присутствие которых в относительно небольшом количестве отмечено, по нашим данным, только у пациентов с БШ и СШ-РА (9% и 8,7% соответственно), может возрастать при гематологических опухолях [24,29,53,56,103,162,176,226,238].

Таким образом, выявленный нами лимфоидный профиль в паротидном секрете при иммунофенотипировании соотносится с ранее опубликованным результатам иммуногистохимических исследований биоптатов СЖ и показывает перспективность исследования слюны как потенциального метода совершенствования диагностики и оценки прогноза БШ и СШ.

4.7. Содержание аутоантител anti-Ro/SSA, anti-La/SSB и РФ в паротидной слюне у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена

В патогенезе СШ и БШ большое значение придается наличию в сыворотке крови больных органонеспецифических аутоантител к Ro (SSA) и La (SSB), как главных диагностических маркёров заболевания. Аутоантитела, анти-SSA/Ro (и в меньшей степени анти-SSB/La) присутствуют у большинства пациентов с БШ. Слюнные железы при БШ и СШ возможный источник синтеза поликлональных/моноклональных Ig, РФ, Ro/La антиядерных антител и иммунных комплексов. Также диагностическое значение имеет РФ, значение его состоит в том, что в высоких титрах они выявляются преимущественно у больных РА. Наличие РФ подтверждает клинический диагноз. Обнаружение в сыворотке больных БШ и СШ антиядерных антител Ro/La создало предпосылки для разработки методов иммунологической диагностики этих заболеваний.

Длительное наблюдение в нашем исследовании позволит оценить значение изменений лабораторных параметров и встречаемости антиядерных антител Ro/La и РФ в паротидной слюне у больных БШ и СШ.

По данным литературы антиядерные антитела Ro обнаруживаются у 50–99% больных БШ, а антитела La соответственно у 40–90% пациентов в зависимости от чувствительности используемых методов. При СШ эти антитела встречаются в два раза реже.

При рассмотрении иммунологических анализов сыворотки крови у всех пациентов исследуемых групп определялась повышенная воспалительная и иммунологическая активность. Нормальный уровень антител к SS-B/LA и SS-A/Ro при тестировании сывороток составляет <25 ЕД/мл. Нормальный уровень IgM РФ при тестировании сыворотки с помощью латекс-агглютинации составляет <1/40 [21, 57, 60, 61].

Показатели РФ по латекс-тесту колебались в значительных пределах от 1/20 до 1/1280 [22, 60, 61]. Хотя прямой вклад аутоантител в экзокринную дисфункцию железы у людей не был доказан, они были связаны с активацией железистого иммунитета.

4.8. Сравнительная характеристика показателей иммунологической активности паротидной слюны у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена

В исследовании принимали участие 134 пациента: ССД+СШ, РА+СШ, СКВ+СШ и БШ (38, 49, 52, 85 соответственно). Лабораторные показатели анализа сыворотки крови у обследуемых представлены в Таблице 22. Из представленных данных видно, что высокие показатели иммунологической активности обнаружены во всех наблюдаемых группах пациентов.

Таблица 22 – Результат анализа сыворотки крови на наличие антиядерных Ro/La антител у пациентов БШ и СШ

Показатель	СШ+ССД (N = 38)	СШ+ РА (N = 49)	СШ+СКВ (N = 52)	БШ (N = 85)	Всего	Уровень P (df=3)
РФ Выше нормы	17 (44,0%)	41 (84,6%)	25 (48,3%)	51 (60,0%)	134	0,0129
РФ Норма (< 1:40)	21 (56,0%)	7(15,4%)	27 (51,7%)	34 (40,0%)	88	
SS-A(Ro) Выше нормы	3 (8,7%)	22 (45,8%)	33 (63,2%)	76 (89,6%)	134	< 0,0001
SS-A(Ro) Норма (≤ 25 ЕД/мл)	35 (92%)	26 (54,2%)	19 (36,8%)	9 (10,4%)	89	
SS-B(La) Выше нормы	(0,0%)	20 (41,7%)	19 (36,8%)	68 (80,0%)	107	< 0,0001
SS-B(La)Норма (≤ 25 ЕД/мл)	38(100,0%)	28 (58,3%)	33 (63,2%)	17(20,0%)	116	

Высокие уровни РФ от 1/160 до 1/1280 были отмечены у пациентов РА+СШ у 41 (84,6%), БШ у 51 (60,0%) и СКВ+СШ 25 (48,3%), в группе ССД+СШ подъём РФ был отмечен в самом низком проценте у 17 (44,0%).

В крови 1 из 3 показателей статистически значимо различается между четырьмя сравниваемыми группами. Статистически значимое различие обнаружено для показателя «SS-A(Ro)» в группе БШ по отношению к группе

ССД+СШ (на 35,7%; $P = 0,0439$). Полученные данные соответствуют литературным данным по диагностике РЗ (Рисунок 104).

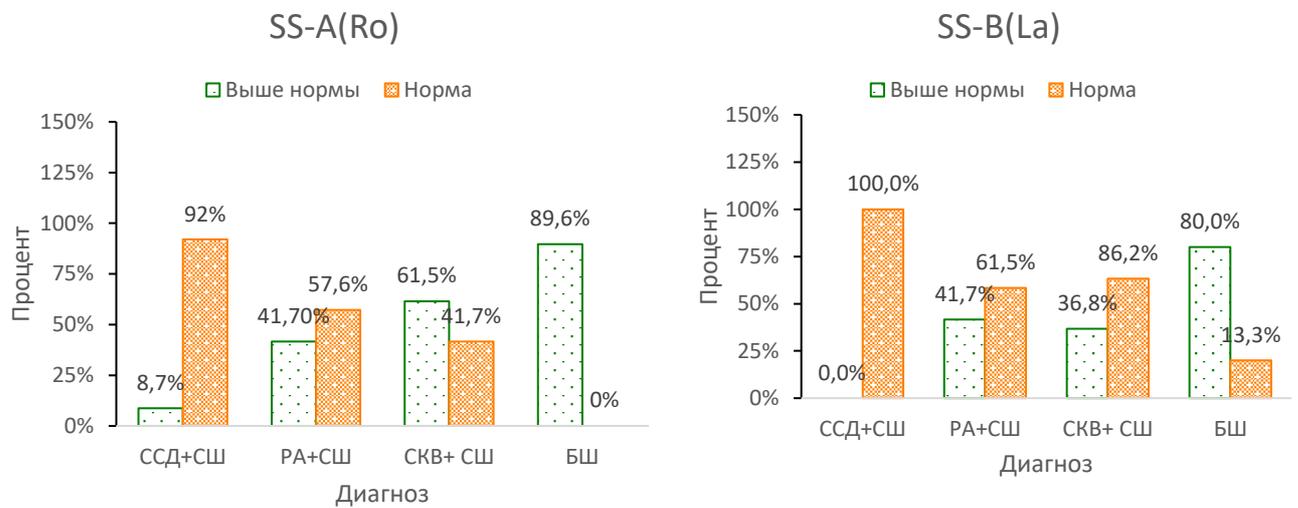


Рисунок 104 – Содержание в крови антиядерных антител Ro/La

Лабораторные показатели исследования паротидной слюны у пациентов БШ и СШ

Ревматоидный фактор (РФ) в паротидной слюне определяли у 102 пациентов. У 63 пациентов отмечено его присутствие, высокие значения получены у 15 пациентов. При анализе статистических данных мы сделали вывод, что показатель РФ статистически значимо не имели различий между четырьмя сравниваемыми группами (Таблица 23). Хотя следует отметить, что у пациентов СШ+СКВ и БШ появление данного показателя с превышением нормы (1/80–1/320) отмечалось гораздо чаще (Рисунок 105).

Таблица 23 – Наличие РФ в паротидной слюне у пациентов БШ и СШ

Показатель	СШ+ ССД (N = 13)	СШ +РА (N = 23)	СШ+ СКВ (N = 28)	БШ (N = 38)	Уровень P, (df = 6)
Не определен	6 (46,2%)	9 (39,1%)	10 (35,7%)	14 (36,8%)	0,7390
РФ Границы нормы (1/20-1/40)	4 (30,8%)	10 (43,5%)	16 (57,1%)	18 (47,4%)	
РФ Выше нормы	3 (23,1%)	4 (17,4%)	2 (7,1%)	6 (15,8%)	

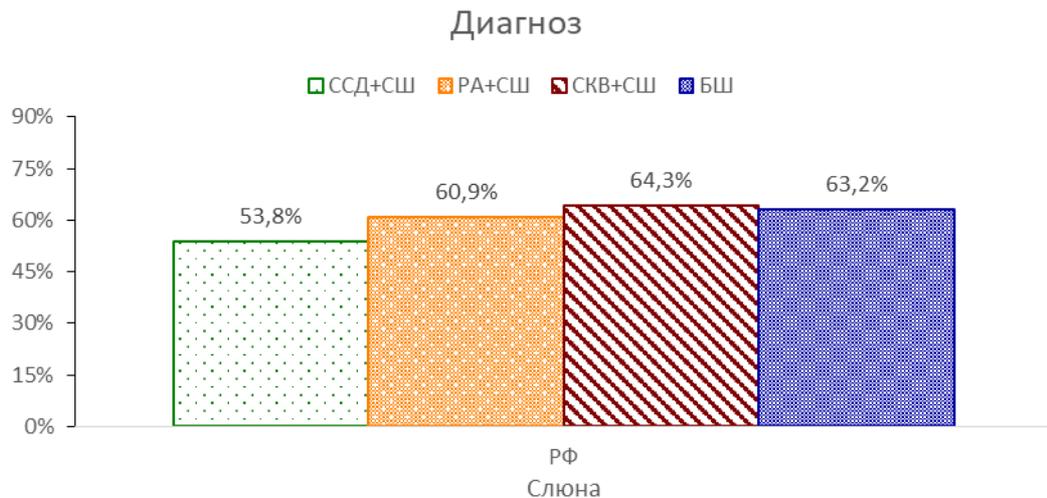


Рисунок 105 – Наличие РФ в паротидной слюне у пациентов с БШ и СШ

При оценке концентрации ревматоидного фактора (РФ) в слюне у 6 (15,8%) больных БШ отмечен подъём РФ от 1/80 до 1/160, у 2 (7,1%) пациентов СШ +СКВ 1/80, у СШ+ РА у 4 (17,4%) обследуемых от 1/40 до 1/320 и у СШ +ССД у 3 (23,1%) пациентов от 1/80 до 1/320. По показателю «РФ» нами не обнаружены статистически значимые различия между группами СШ +ССД, СШ+РА, СШ +СКВ и БШ. Наибольшие различия имелись между группами по значению «Значительно выше нормы», которое встречалось больше у пациентов БШ по сравнению с остальными группами. Наименьшее различие между группами наблюдается по значению «Нет».

При анализе данных антиядерные Ro/La антитела в паротидной слюне (Таблица 24), так же, как и в крови присутствуют одинаково часто, но с различной степенью активности. Повышение степени активности антиядерных Ro антител отмечено у 6 человек БШ от 34,5 ЕД/мл до < 200 ЕД/мл (при норме < 25 ЕД/мл.), СШ+ СКВ у 5 пациентов 26,6 ЕД/мл до 44,9 ЕД/мл, и у СШ +РА у 2 пациентов 35,6 ЕД/мл до 48,8 ЕД/мл. У пациентов СШ +ССД данный показатель находился в пределах нормы. По отношению к антиядерному La антителу, его повышение отмечено только в группе «БШ» у 3 человек от 58,2 до <200. При статистической обработке можно сделать вывод о том, что в категории «Ro/La» все показатели статистически значимо не различаются между четырьмя сравниваемыми группами.

Таблица 24 – Содержание антиядерных Ro/La антител в паротидной слюне у основной группы

Показатель	Диагноз				Уровень P (df = 3)
	СШ+ ССД (N = 13)	СШ+ РА (N = 23)	СШ +СКВ (N = 28)	БШ (N = 38)	
Показатели в слюне (ЕД/мл)	Слюна				
SS-A(Ro) норме < 25 ЕД/мл	0,4[0,20-1,2]	1,2[0,45-3,1]	1,85[0,58-6,9]	1,95[0,33-9,6]	0,1761
SS-B(La) норме < 25 ЕД/мл	0,7[0,1-1,1]	0,9[0,4-2,1]	0,75[0,1-1,5]	0,6[0,3-2,2]	0,7406

Так же, как и в группе сравнения, все пациенты основной группы получали постоянную терапию глюкокортикостероидами и цитостатиками в комбинации с другими препаратами.

Большие и малые слюнные железы при БШ и СШ, возможно являются источником синтеза поликлональных/моноклональных Ig, РФ, Ro/La антиядерных антител и иммунных комплексов, которые способны вызывать системные проявления заболевания.

Обобщая вышеизложенный материал можно предположить, что появление в слюне ревматоидного фактора и превышение его референсных значений, как и в крови, может являться показателем как местной воспалительной, так и иммунологической активности в околоушных слюнных железах. А появление в слюне Ro/La антиядерных антител характеризует тяжесть поражения сосудов микроциркулярного русла в ткани слюнных желез. Можно предположить, что слюнные железы образуют важную нишу для клеток, секретирующих аутоантитела.

Таким образом, наши результаты указывают на новые дополнительные диагностические возможности при проведении иммунологического исследования паротидной слюны, которые могли бы помочь в уточнении стадии поражения слюнных желез, прогнозирование нарастания иммунологического процесса в железе и влияние проводимой терапии при БШ и СШ.

4.9. Морфологические изменения малых слюнных желез у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена. Динамическое наблюдение

Наиболее частой морфологической картиной поражения железистых органов в том числе слюнных желез при БШ и СШ является лимфогистиоплазмоцитарная инфильтрация [21]. Лимфогистиоплазмоцитарная инфильтрация вызывает функциональные изменения в органах и приводит к разнообразным клиническим проявлениям это – увеличение ОСЖ, обострения хронического паротита, ксеростомия, воспаление слизистой оболочки полости рта, тотальное разрушение зубов, включая иммунные зоны (бугры, экватор, режущий край). Остается интерес к изменениям, протекающие в слюнных железах при БШ и СШ, и особое внимание вызывают морфологические изменения в биоптатах малых слюнных желез (МСЖ), и несмотря на то, что морфологические изменения в МСЖ были освещены в отечественной [24, 57, 79, 88, 94, 97] и зарубежной [124, 133, 136, 137, 148] литературе, еще многие признаки патологических изменений в МСЖ остаются не выясненными. Изменения в биоптатах МСЖ, которые учитывались при морфологическом исследовании:

- *состояние ацинарной ткани* – атрофия ацинусов, дистрофия эпителия, гибель ацинусов, кистозное расширение;
- *состояние протоков* – утолщение или разрушение базальной мембраны, дистрофия эпителия, расширение внутريدольковых и междольковых протоков, пролиферация эпителия, пролиферация миоэпителия, деструкция стенки, миоэпителиальные островки;
- *состояние стромы*: склероз – перидуктальный, периваскулярный, диффузный; гиалиноз;
- *«слизистые болота»* – разрушение ацинусов с выходом секрета в строму; наличие лимфоидной инфильтрации;
- характер лимфоидного инфильтрата: очаговый, очагово-диффузный, диффузный;

- клеточный состав инфильтрата: лимфоциты, плазматические клетки, нейтрофилы, макрофаги, эозинофилы;
- изменения сосудов железы: уменьшение или увеличение их количества, спазм сосудов, некроз сосудистой стенки, плазменное пропитывание сосудистой стенки, склероз сосудов, наличие или отсутствие васкулитов;
- характеристика васкулита: продуктивный, продуктивно-деструктивный, деструктивный [24, 33].а

Динамическа морфологических изменений в биоптатах малых слюнных желез (МСЖ) у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена

Динамические морфологические изменения в биоптатах были прослежены у групп с системными поражениями у 139 пациентов: СШ+ССД – 28, СШ+ РА – 20, СШ+СКВ– 33 и БШ – 58. Следует отметить, что повторный забор материала проводился через 3–6 лет после первичного обследования (Таблица 25).

Таблица 25 – Динамическое морфологическое наблюдение больных с болезнью и синдромом Шегрена находящихся на лечении

Показатель	Диагноз				Уровень P (df = 4)
	БШ	СШ+СКВ	СШ+РА	СШ+ССД	
Интервал лечения, лет	6,26±4,05	5,31±1,38	7,00±4,69	5,60±4,77	0,1327

При сопоставлении данных (Рисунок 103) при повторном исследовании биоптатов МСЖ нами выявлено, что дольковое строение железы сохранено во всех исследуемых подгруппах СШ, кроме больных БШ. При динамическом наблюдении отмечено уменьшение количества долек в железе у 2 (3,7%) пациентов с БШ и атрофия желез, имевшаяся до лечения, в препаратах не определяется (Рисунок 106).

При сопоставлении данных количественного соотношения ацинусов сохранено, «не снижено» (норма) при повторном исследовании отмечается незначительное восстановление ацинусов у 5 (19%) пациентов СШ+ССД и СШ+СКВ у 1 (4,5%), «незначительно снижено» – снижение продолжается у 9(16%) в группе БШ. «Значительное снижение» отмечено у 2 (8,3%) пациентов СШ+ССД,

у 5 (28,9%) СШ+РА, и на 1 у БШ, также у пациентов СШ+РА и БШ полностью отсутствует признак «не снижен норма».

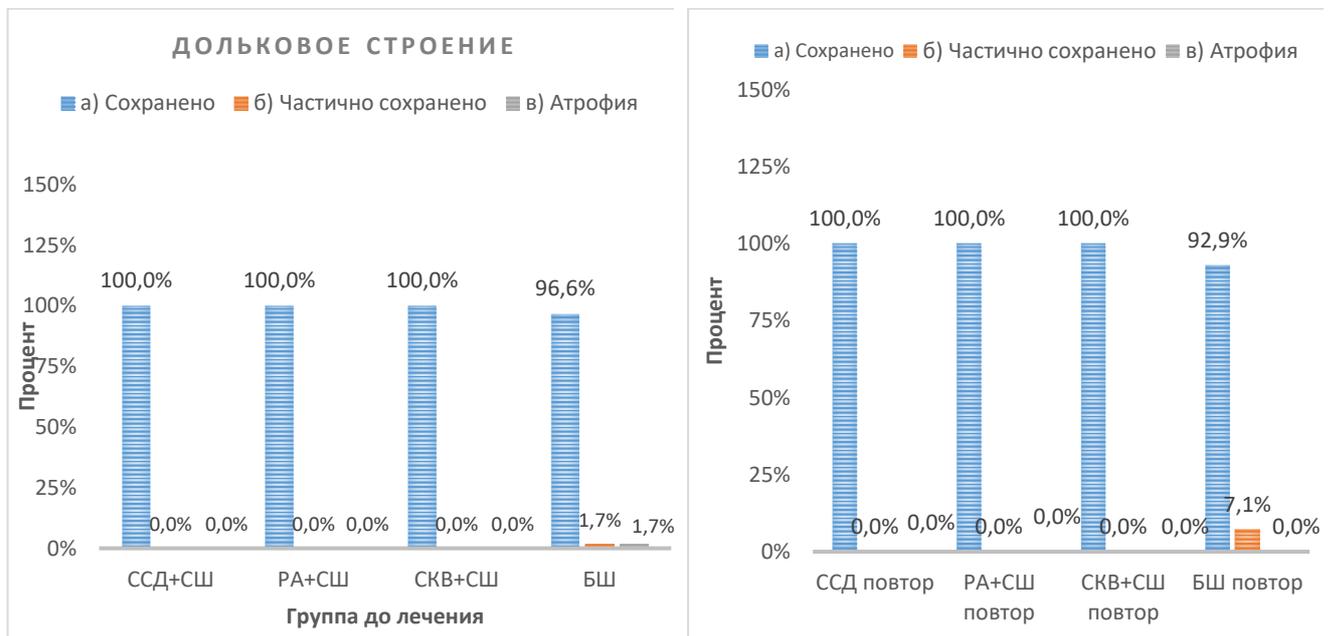


Рисунок 106 – Сравнительная морфологическая картина биоптатов МСЖ до лечения и на фоне лечения у пациентов болезнью и синдромом Шегрена

Из данных, отображенных на Рисунке 107 следует, что в группе СШ+ССД, СШ+РА и БШ продолжается процесс в ацинарной ткани в сторону снижения количества. Значительное прогрессирование процесса отмечено в группе СШ+РА и БШ и незначительное улучшение состояния ацинарной ткани в группе СШ+СКВ.

Из Рисунка 108 видно, что «достаточное» количество белковых полулуний при повторном исследовании, выросло у 3 (14,5%) пациентов СШ+ РА, у 5 (15,1%) СШ+СКВ и у 4 (7,4%) пациентов БШ, и полностью достаточное количество исчезло у больных СШ+ССД. И произошло незначительное восстановление и признак «полного отсутствия белковых полулуний», который отмечался при первичном исследовании у пациентов СШ +ССД и БШ, отсутствует при повторном исследовании. Все показатели статистически значимо не различаются между 4 сравниваемыми группами.

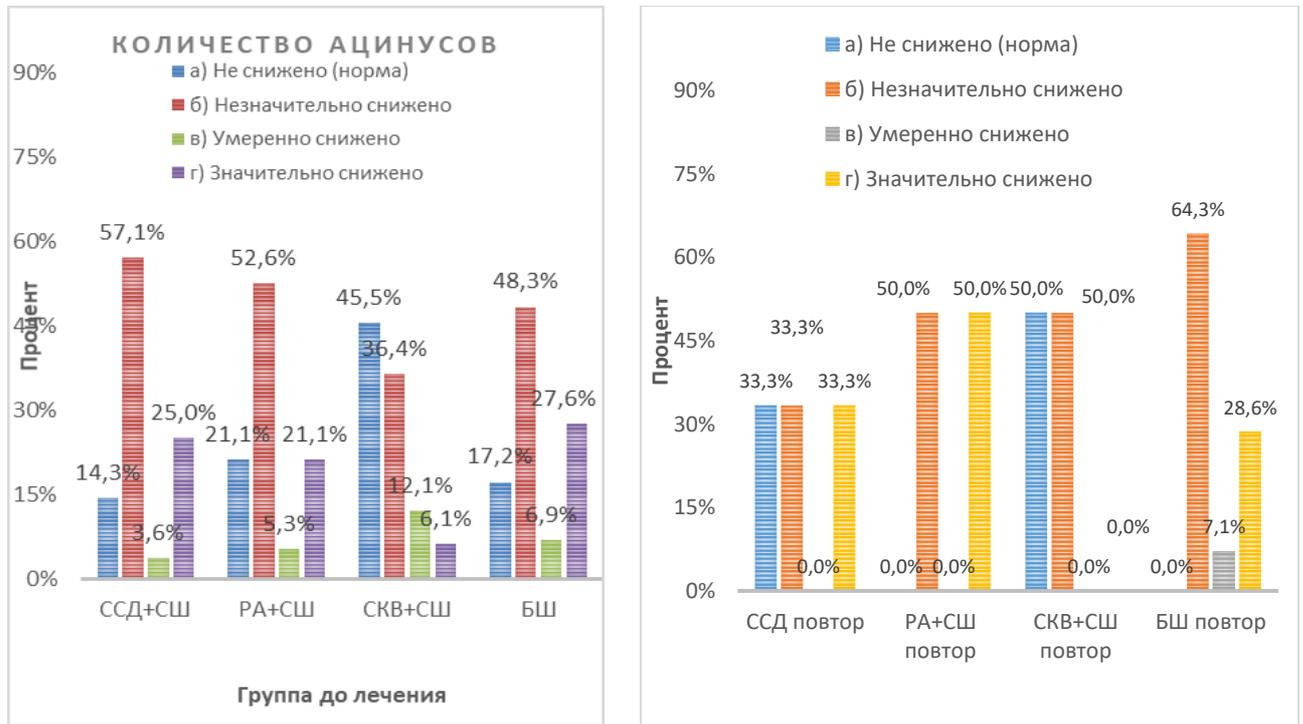


Рисунок 107 – Оценка количества ацинусов в МСЖ при динамическом наблюдении у пациентов БШ и СШ лечения

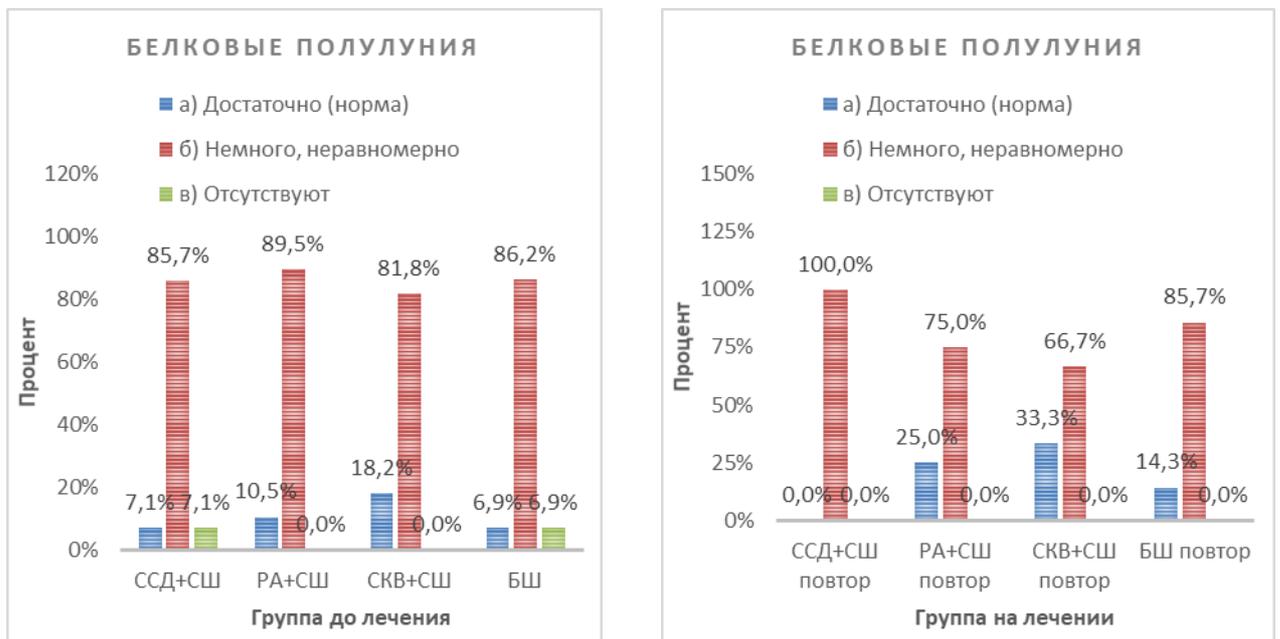


Рисунок 108 – Количество белковых полулуний в биоптатах МСЖ в динамике у пациентов БШ и СШ

Нормальное состояние протоков МСЖ при первичном обследовании встречалось у больных СШ+РА у 4 (21%) и СШ+СКВ у 5 (15,2%), у пациентов

СШ+ССД и БШ в меньшем проценте (1 [3,6%] и 1 [2%]). При повторном обследовании норма сохраняется у 4 (1,5%) пациентов на фоне лечения только в группе СКВ+СШ. Признак «умеренно/местами расширены» уменьшается у всех пациентов с ИВРЗ+СШ, но увеличивается у 16 пациентов БШ. «Значительное расширение» продолжает усиливаться, у больных СШ+РА на 15,5%, у 8 (24,3%) пациентов СШ+СКВ, у 3 (12,2%) пациентов СШ+ССД и у 15 (26,5%) пациентов БШ отмечено снижение данного показателя и приближается к показателю «умеренно расширены» у 16 (28,4%) (Рисунок 109).

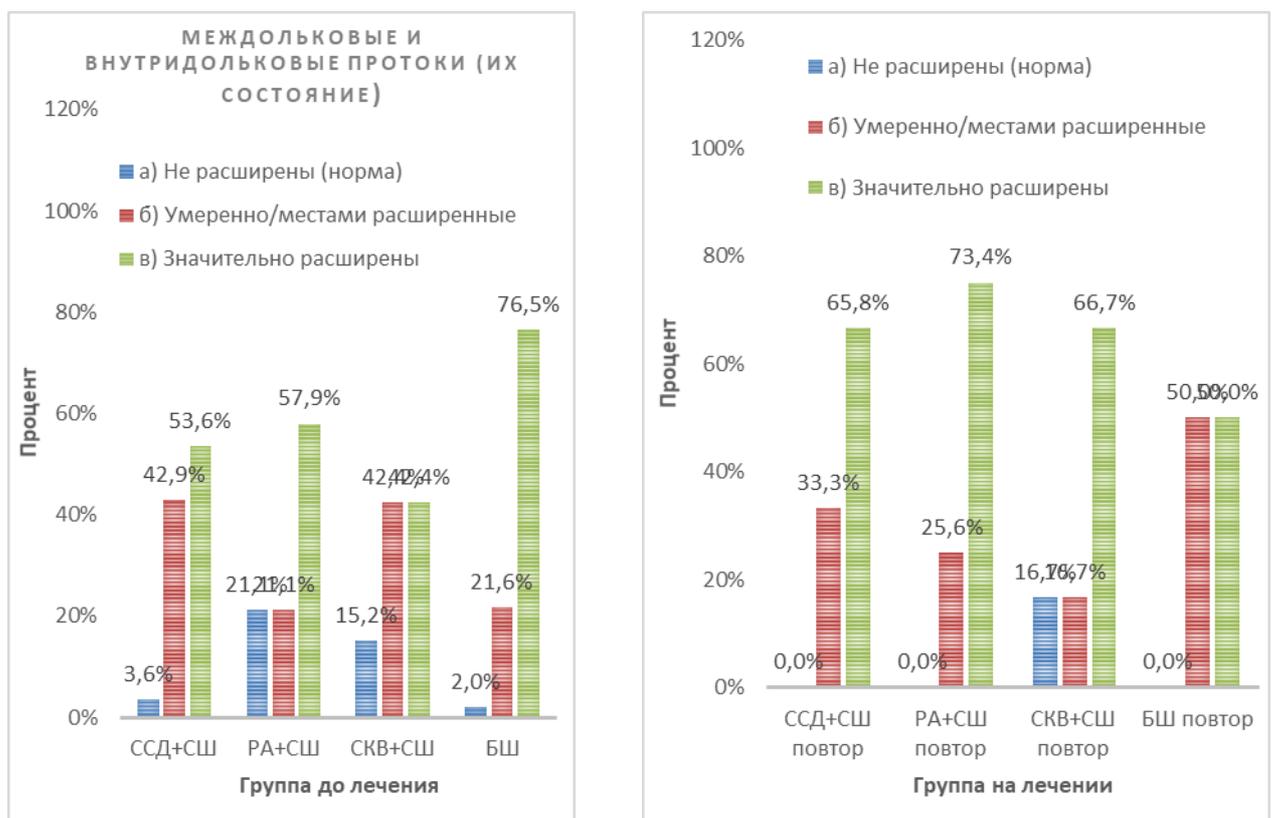


Рисунок 109 – Состояние междольковых и внутридольковых протоков в МСЖ у пациентов БШ и СШ

В начале наблюдения уплощение эпителия отмечалось практически в равном проценте у всех пациентов СШ и БШ. При повторном исследовании у пациентов СКВ+СШ и БШ (уплощение) эпителия усиливаются (у 8 [25,7%] и 4 [6,2%] соответственно). «Пролиферация эпителия» меняется в сторону нормализации у всех исследуемых пациентов и полностью данный признак исчезает в группе СШ+СКВ (Рисунок 110).

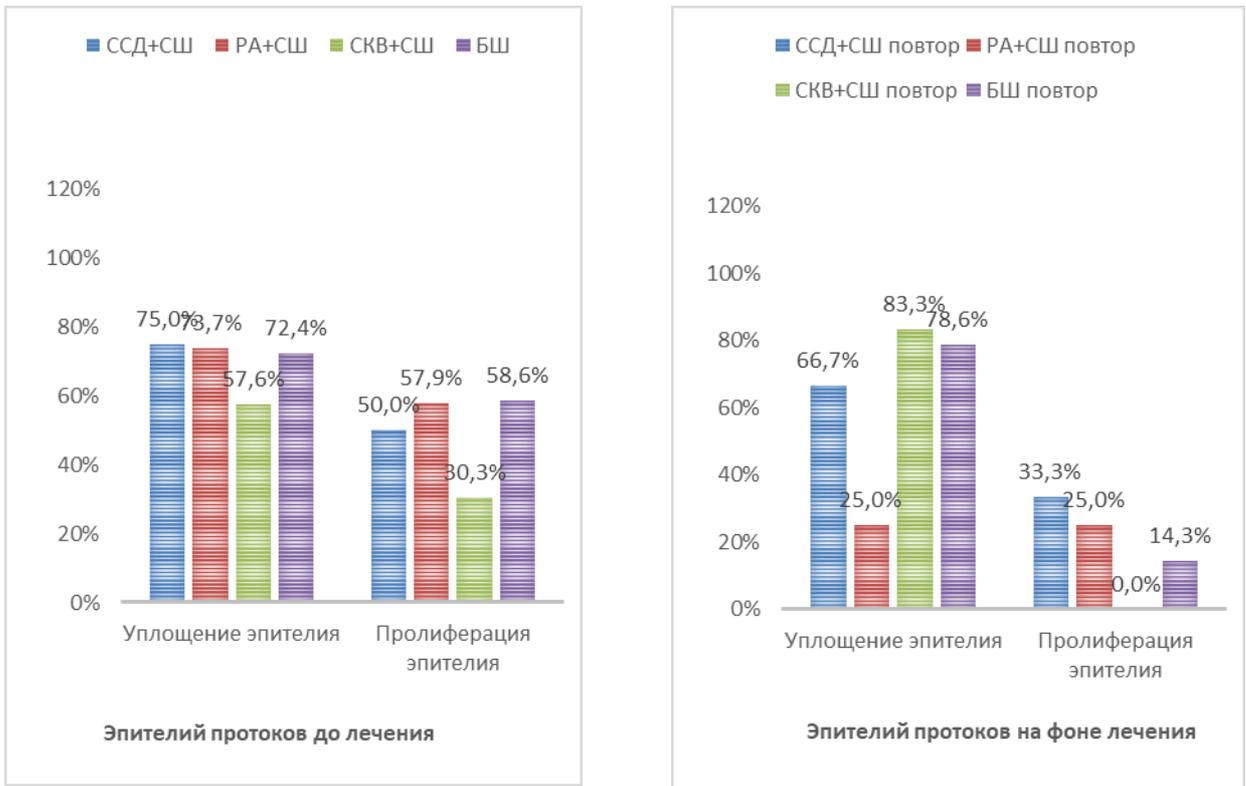


Рисунок 110 – Состояние эпителия протоков МСЖ у пациентов БШ и СШ

В начале исследования ослизнение стромы железы присутствовало у всех обследуемых, но в большей степени у пациентов СКВ+СШ и БШ.

На фоне лечения у пациентов ССД+СШ – ослизнение стромы отсутствует, при БШ снизилось у 8 (14,3%) пациентов.

А у 6 больных РА+СШ и у 9 пациентов СШ+СКВ отмечается рост ослизнения стромы (28,9%, 3% соответственно) (Рисунок 111).

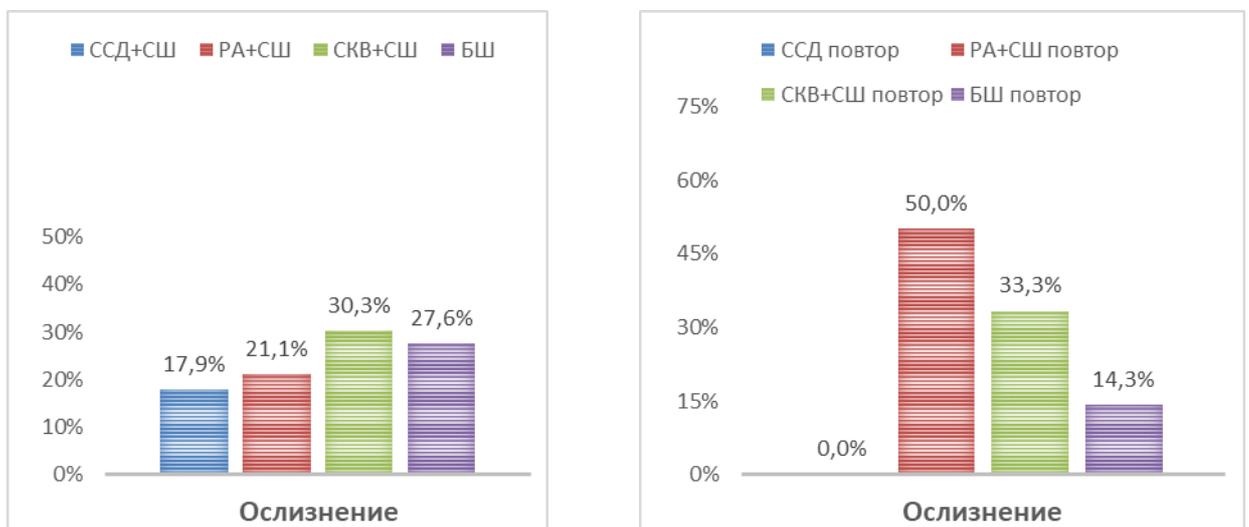


Рисунок 111 – Выход слизи в строму малых слюнных желез у пациентов БШ и СШ в динамике

При оценке состояния сосудов при первичном обследовании «васкулит» отмечен у больных СШ +РА, СШ+СКВ, БШ, а у пациентов с СШ+ССД не отмечен. При повторном исследовании васкулит отсутствует, но сохраняется в группе СШ+СКВ с незначительным подъёмом у 2 (7,6%) пациентов, возможно патологическое состояние в стенке сосудов сохраняется (Рисунок 112).

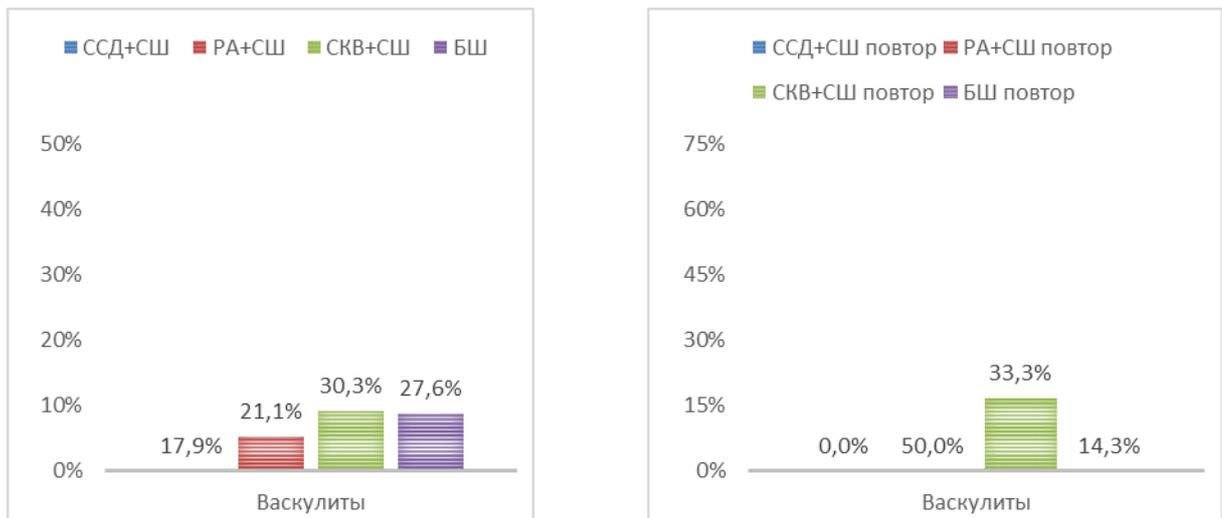


Рисунок 112 – Состояние сосудов в малых слюнных железах у БШ и СШ. Динамика

Лимфоидная инфильтрация, до начала лечения «значительно выше нормы» отмечено у всех больных, у 21 – СШ+ССД, у 13 – СШ+РА, у 16 – СШ+СКВ и у 46 – БШ (75,0%, 68,4%, 48,5% и 81,0% соответственно).

При повторном исследовании отмечен рост «нормы» у 6 – СШ+ССД, у 3 – СШ+РА и у 12 – БШ пациентов (22,6%, 19,2 и 25,1% соответственно), только у больных СШ+СКВ нормальные значения отсутствуют и показатель «выше нормы» повышается на 30,3% у 10 пациентов.

Лимфогистиоплазмоцитарная инфильтрация на фоне лечения уменьшается, как видно на (Рисунок 113).

«Выраженный» междольковый, перидуктальный склероз отмечается у всех больных в начале обследования, на фоне приема терапии исчезает у больных СКВ+СШ, снижение склеротических изменений отмечено в группах СШ+ССД на 38,1% у 11 пациентов, СШ+РА – на 2,6% у 5 пациентов, а у БШ отмечено незначительное повышение на 2,4% у 1 больного. Выраженные проявления склероза

сменяются на умеренно выраженные в группах СШ+ССД на 48,8% у 14, у 14 пациентов СШ+СКВ – на 41,7% (Рисунок 114).

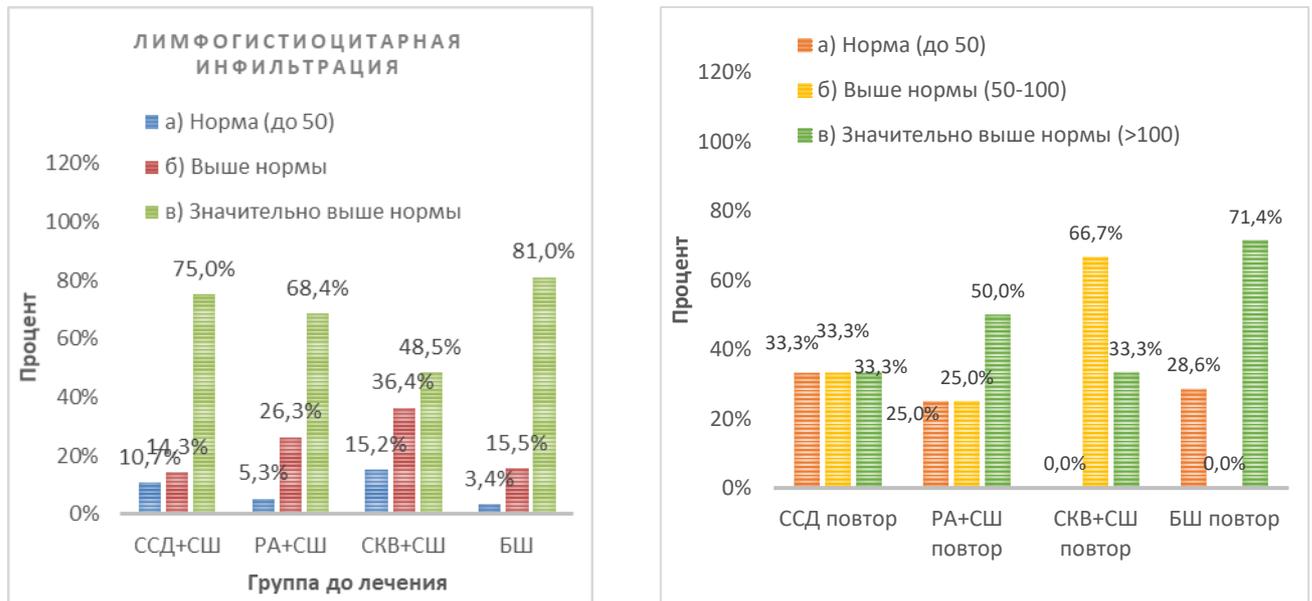


Рисунок 113 – Лимфоидная инфильтрация МСЖ у пациентов с СШ, динамика

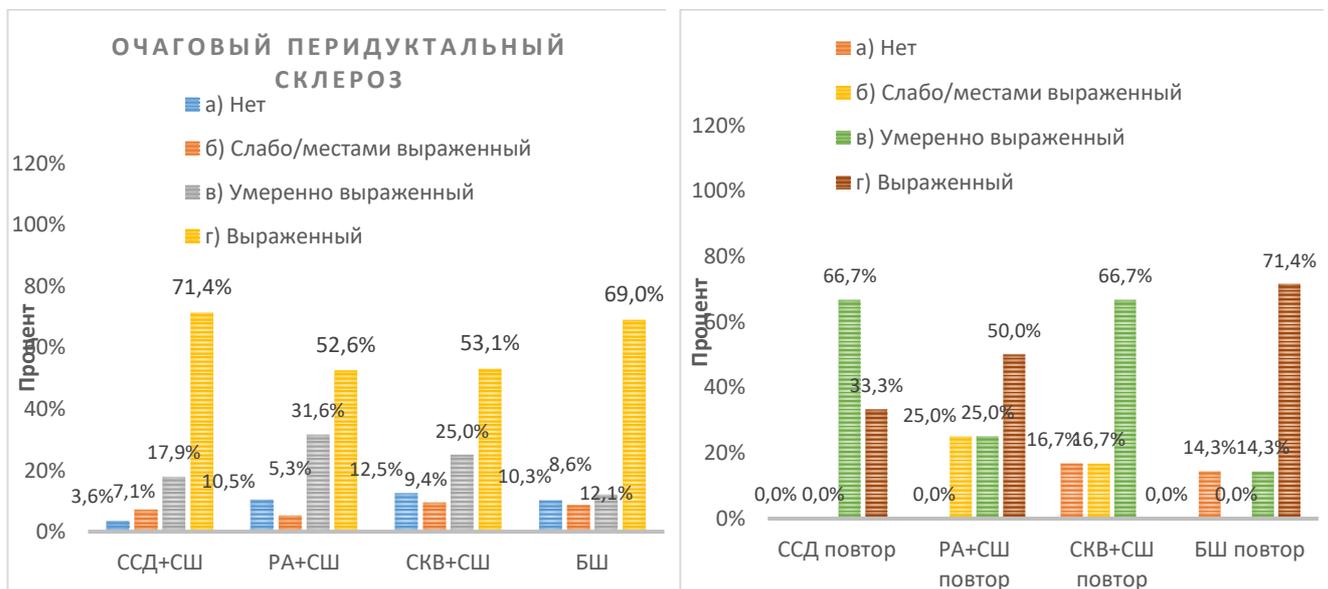


Рисунок 114 – Склеротические изменения в тканях МСЖ у пациентов БШ и СШ, динамика

По нашим наблюдениям в биоптатах МСЖ на фоне лечения отмечается улучшение в виде лекарственного патоморфоза, как ранее было отмечено другими авторами [33, 24]. Отмечено уменьшение лимфоидного инфильтрата в строме и

протоках железы, нарастание поствоспалительного склероза при БШ. Поражение слюнной железы при СШ+СКВ складываются из двух процессов. Это лимфоидная инфильтрация, при которой происходит разрушение тканей СЖ и дезорганизация соединительной ткани. И второй, это васкулит, геморрагии, ядерная патология клеток инфильтрата и эпителиальной выстилки СЖ. На фоне терапии происходят изменения микроциркуляторного русла, «васкулиты» присутствовали у пациентов СШ+СКВ в 33,3% у 11 пациентов. При СШ+ССД отмечено усиление процессов склерозирования (атрофия паренхимы и склероз стромы) [93].

Положительная динамика в биоптате малых слюнных желез (МСЖ) проиллюстрирована на гистологическом примере.

Для достоверной гистологической оценки степени воспаления в малых слюнных железах (МСЖ) необходимо изучить не менее 4 долек. Биопсия МСЖ до лечения: количество ацинусов местами немного снижено, преимущественно, за счет воспалительной инфильтрации, междольковые и внутридольковые протоки с пролиферацией эпителия, белковые полулуния представлены неравномерно. Наблюдается незначительный очаговый склероз (окраска по ван Гизон), в строме долек и перидуктально определяется лимфоплазмоцитарная инфильтрация от 20 до свыше 200 элементов в отдельных фокусах (Рисунок 115), ослизнения стромы (окраска PAS) и признаков васкулита вне зон инфильтрации не обнаружено.

Таким образом, микроскопическая картина была расценена как выраженный хронический сиаладенит, что при наличии других соответствующих клинико-лабораторных данных необходимо дифференцировать с болезнью Шегрена.

Биопсия малых слюнных желез после лечения: гистологически дольковое строения желез сохранено. Количество ацинусов соответствует возрасту. Отдельные междольковые протоки незначительно расширены с пролиферацией эпителия. Белковые полулуния представлены неравномерно. Наблюдается слабо выраженный очаговый липоматоз. В строме долек определяются немногочисленные, рассеянные лимфо-гистиоцитарные и плазмоцитарные клетки, без выраженных очаговых

скоплений (Рисунок 116). В периферических отделах долек встречаются очаги ослизнения стромы (вероятно, раздавливание). Признаков васкулита не обнаружено.

Микроскопические изменения были расценены как сиаладеноз.

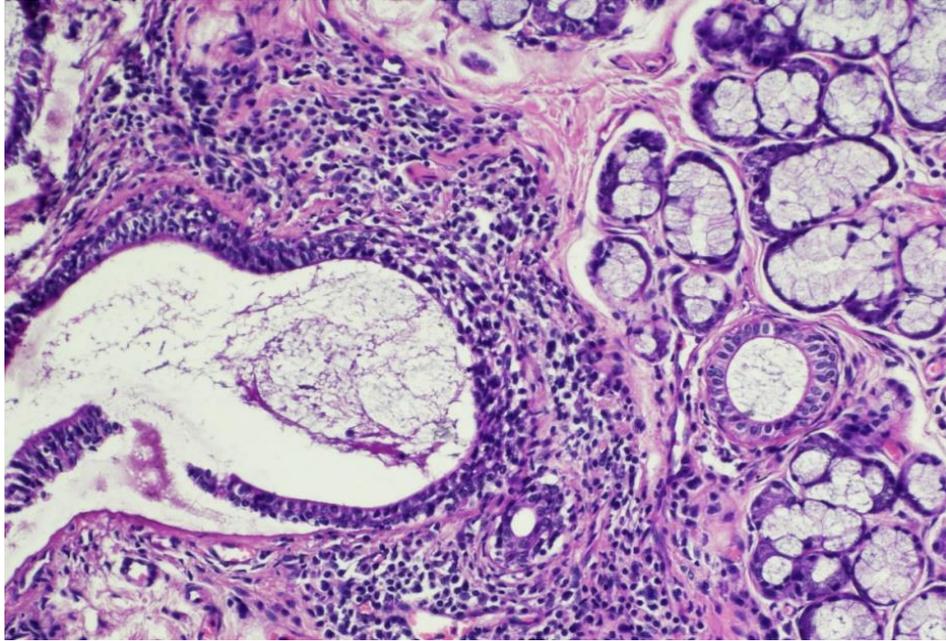


Рисунок 115 - Гистологический препарат до лечения. Долька малой слюнной железы. Лимфо-плазмоцитарная воспалительная инфильтрация в строме дольки. Окраска гематоксилином и эозином. X 200

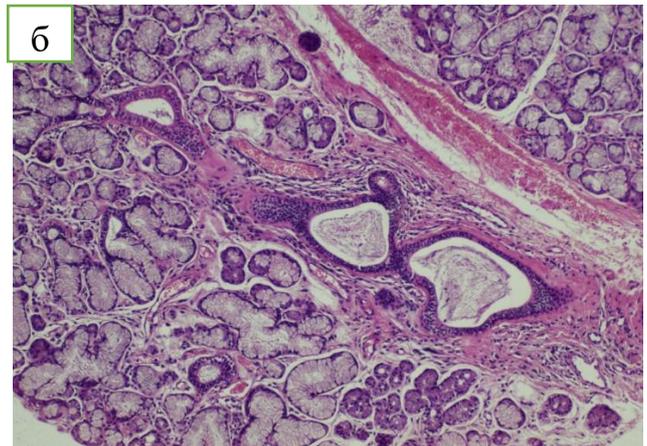
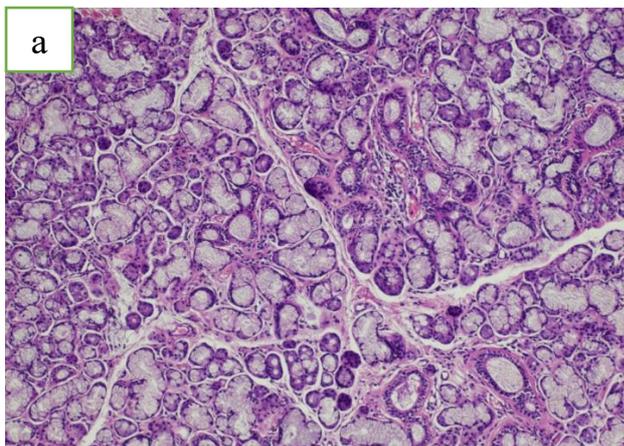


Рисунок -116 (а, б) Гистологические препараты повтор. Долька малой слюнной железы. Расширенные междольковые протоки. Проллиферация эпителия междольковых протоков. Рассеянные лимфогистиоцитарные клетки. Окраска гематоксилином и эозином. X 100, 200

При сравнении патологических изменений в малых слюнных железах до и после лечения прослеживается положительная динамика в виде значительного уменьшения клеток воспалительного инфильтрата в строме малых слюнных желез.

Следует отметить, несмотря на полиморфизм некоторых признаков и положительную динамику морфологических изменений в биоптатах малых слюнных желез на фоне постоянно получаемом лечении ГКС и цитостатиков, изменения в малых слюнных железах носят стабильный воспалительный характер, соответствующий разным стадиям заболевания.

Глава 5. ПРИНЦИПЫ ОКАЗАНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С БОЛЕЗНЬЮ И СИНДРОМОМ ШЕГРЕНА

В связи с тем, что поражения и заболевания ЗЧС (зубочелюстной системы) чрезвычайно разнообразны по проявлениям, поражениям всех стоматологических органов, тяжести поражения, степени излечиваемости и частоте рецидивов, личностных проявлений заболеваний и отношения к ним пациентов каких-либо конкретных методов диагностики, симптоматики, методов и способов лечения и профилактики, особенно в конкретном обобщенном и общепонятном виде изложены быть не могут. Поэтому мы пришли к выводу, что необходимо на основе собственных исследований подходы и методы, способы лечения целесообразно изложить в виде принципов таких подходов, на основании которых стоматологу в дальнейшем можно выбрать конкретные методы лечения наших пациентов.

В последние годы были достигнуты значительные успехи в лечении аутоиммунных ревматических заболеваний благодаря использованию комплексной патогенетической терапии. Эта терапия помогает подавлять активность процесса, предотвращать обострения и продлевать периоды ремиссии [11,12,56,59,83,106,110,128,137,138,142,222,225]. Однако многие врачи, до сих пор не имеют достаточного клинического опыта сталкиваясь с проявлениями данного заболевания и многие не знакомы с методами лечения, что негативно сказывается на своевременной диагностике и прогнозе болезни. Важным фактором, влияющим на восприимчивость к инфекциям у пациентов с ревматическими заболеваниями, является применение иммуносупрессивных лекарственных препаратов таких как цитостатики и глюкокортикоиды. Наши наблюдения показывают, что стоматологическая помощь должна быть организована четко и оперативно, с использованием индивидуально разработанных схем и последующей налаженной тактики санации полости рта.

Оказание стоматологической помощи пациентам с ревматическими заболеваниями включало как плановое, так и экстренное лечение. После единого обследования, основанного на данных из источников [33,34,44,86,

93,95,129,149,184,221,240], совместно с ревматологом разрабатывался индивидуальный план санации полости рта.

За время нашего наблюдения мы отметили, что у 2 (2,4%) пациентов с БШ сохранялись обострения паротита, а у 17 (20,0%) они возникали периодически. У пациентов с СШ обострения паротита были периодическими: у 3 (7,9%) пациентов с СШ+ССД, у 1 (2,0%) с СШ+ РА и у 4 (7,7%) с СШ+СКВ, даже при лечении глюкокортикостероидами и цитостатиками. Лечение обострений паротита при БШ/СШ включало местные методы, дополняющие общие методы лечения [93,98,100,108,109,136,196,201]. При необходимости коррекция общей терапии при обострениях паротита производится совместно с ревматологом, *отмена цитостатиков и усиления противовоспалительной и антибактериальной терапии.*

Для эвакуации гнойного содержимого при обострении хронического паротита у пациентов с полным отсутствием слюны, используется местное лечение, включающее введение антибиотика, переносимого пациентом, в проток и мягкий массаж железы для удаления содержимого. Для этой цели может использоваться β -лактамный антибиотик в количестве 50000 ЕД, растворенный в 1 мл 0,5%-ного раствора анестетика. Инстиляция протока продолжается до полного прекращения гноетечения [69,98,100,101,196,201]. Также для местного лечения в области слюнных желез может быть применен 30%-й раствор димексида через аппликации. В качестве профилактического лечения и предотвращения обострений рекомендуется курс аппликаций длительностью 15–20 минут, проводимых № 20, весной и осенью [98,100,101]. Для профилактики воспаления в околоушных слюнных железах успешно применяется введение в проток "Омнипак-300" (раствор для инъекций, содержащий 140 мг йода/мл) [98,100,101]. Введение проводится при отсутствии воспаления в железе в объеме 0,2–0,3 мл в течение 5 дней, с повторным введением через полгода.

Стимуляция выделения слюны различными лекарственными средствами при болезни Шегрена / синдроме Шегрена часто оказывается бесполезной из-за деструкции слюнных желез в поздних стадиях заболевания. В выраженной стадии

процесса, это может привести к тому, что слюна будет выделяться через разрушенные стенки протоков и ацинусов в интерстициальную ткань, что усилит воспаление. Однако периодическое использование механической и вкусовой стимуляции малых слюнных желез, например, жевание жевательной резинки без ментола, такой как "Орбит без сахара", или употребление карамели, может быть полезным [7,33,35, 63,82,95,100,101,111,182,184,200]. В качестве заместительной терапии, особенно на поздних стадиях заболевания, могут быть использованы увлажняющие слизистую полости рта препараты, такие как "Бенсилол", "Биотин", "Оралбаланс" и "Гипосаликс"[7,30,35,69,100,111,200,222]. Использование воды для увлажнения слизистой оболочки полости рта не рекомендуется, так как это может привести к смыванию остаточной слизи, вырабатываемой малыми слюнными железами, и усилить сухость полости рта.

Было отмечено, что использование «домашнего лизоцима» - раствора из белка одного куриного яйца, разведенного в 0,5 литрах воды, в качестве ополаскивателя на протяжении дня, получило положительные отзывы [96,100,101]. Пациенты отмечали удовлетворительное увлажнение слизистой полости рта при использовании геля R.O.C.S. Baby с ароматом ромашки. Увлажнение сохранялось в течение нескольких часов, по словам пациентов. Гель наносился по мере необходимости индивидуально. В его состав входит экстракт ромашки лекарственной и альгинат, полученный из морских водорослей, обеспечивающие выраженное противовоспалительное действие. Ксилит, также входящий в состав, обеспечивает высокую защиту от кариеса и обладает пребиотическими свойствами, нормализуя микрофлору полости рта, что особенно важно при дисбиозах у данной группы пациентов. Гель может использоваться длительно, и пациенты не отмечали негативных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при его проглатывании.

У пациентов с БШ/СШ наблюдается дисбактериоз III-IV степени вследствие снижения общей реактивности организма, а также нарушения барьерных функций слизистых оболочек и секреции слюнных желез, вызванных приемом иммуносупрессивных препаратов. Перед началом лечения необходимо провести

анализ на наличие патогенной микрофлоры в полости рта [42,44,58,91,93,73,216,213,235]. Затем следует применять общепринятые методы лечения, направленные на коррекцию микрофлоры полости рта, при этом обязательно сочетая с терапией желудочно-кишечного тракта, назначенной гастроэнтерологом, учитывая обширные поражения ЖКТ у пациентов и прием большого количества лекарственных препаратов.

В настоящее время нет эффективных профилактических средств для предотвращения кариеса у взрослых с БШ/СШ. Для укрепления эмали мы рекомендуем использовать гель R.O.C.S medical minerals, который содержит активные ионы, образующиеся из глицерофосфата кальция под воздействием слюны и легко проникающие в ткани зуба. Гель следует наносить на щетку и равномерно распределять по зубным рядам, не ополаскивать и не употреблять пищу и напитки в течение 40–50 минут. Рекомендуется применять дважды в день после завтрака и перед сном. Допустимо длительное регулярное использование. Однако эффективность такого лечения у взрослых пациентов недостаточна.

При лечении кариеса важно оценить состояние полости рта пациентов и факторы риска, способствующие развитию нового кариозного процесса [18,33,34,44,94,95,135]. При рецидивах кариозного процесса лечение проводится на стадии пятна. Долговечность реставраций зависит от прогрессирования кариозного процесса (вторичного кариеса), смещения, плохого прилегания реставрации и состояния гигиены полости рта.

Длительное применение поддерживающих доз кортикостероидов у пациентов с БШ и СШ может способствовать развитию множественного кариеса, некрозу эмали [34,44,100,135]. Поэтому важно назначение диеты и средств, содержащих необходимые соли (глюконат кальция, препараты калия и прочее), а также своевременное лечение кариеса и его рецидивов. Пациентов следует просить вести журнал потребления пищи, чтобы стоматолог мог рекомендовать изменения в рационе. Высокое потребление сахаросодержащих продуктов увеличивает риск кариеса, особенно если они употребляются между основными приемами пищи.

Рекомендуется избегать напитков с высоким содержанием сахара и газированных напитков.

При патологии слизистой оболочки полости рта, которая часто наблюдается у этих пациентов и включает вирусные инфекции (например, герпетический стоматит), бактериальные инфекции (например, стрептококковый стоматит), грибковые инфекции (например, молочница, хронический кандидозный стоматит) и инфекции, вызванные спирохетами и фузоспириллезной флорой (например, язвенно-некротический стоматит Венсана), необходимо проводить профилактическую местную комплексную противомикробную и противовоспалительную терапию [18,35,74,79,91,111,164,182,184,213,216].

Для местного лечения дисбактериоза полости рта мы рекомендуем применять индивидуально подобранный комплекс мероприятий, который включал:

1. Ополаскиватель для полости рта ASEPTA ACTIVE (ополаскиватель с комбинацией хлоргексидин + бензидамин), оказывает мгновенный анестезирующий эффект, выраженно уменьшая болевые ощущения. Орошение полости рта 2%-м раствором хлоргексидина в острой фазе процесса, а затем 0,05%-м раствором хлоргексидина при стихании обострения, либо 1: 1000 раствором фурацилина.
2. Противогрибковые средства широкого спектра действия. Для орошения полости рта мы использовали капли Кандид с действующим веществом клотримазол (1%-й раствор во флаконах по 15, 20, 25 и 40 мл), так как рассасывание таблеток нистатина затруднительно у пациентов БШ/СШ+РЗ из-за снижения количества слюны.

Митрасептин-про 0,01% аэрозоль для местного и наружного применения 30 мл. (Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний хлорид 10,0 мг), препарат с выраженным бактерицидным и противогрибковым действием.

Деринат®, 2,5 мг/мл, раствор для местного и наружного применения (одержит действующее вещество дезоксирибонуклеат натрия и является иммуностимулятором), при воспалительных заболеваниях слизистой

оболочки полости рта производят полоскание препаратом 4 – 6 раз в сутки (1 флакон — 1-2 полоскания) или препарат равномерно распыляют на соответствующие повреждённые участки слизистой, по 2-3 распыления 4-6 раз в сутки. Продолжительность курса лечения 5-10 дней.

3. Для купирования болевых ощущений применяли гели Камистад и Калгель с активным обезболивающим веществом лидокаин, наносили на болезненные или воспаленные участки слизистой оболочки полости рта и губ 2-3 раза в день.
4. Для усиления противовоспалительного эффекта и эпителизации мы рекомендовали использовать Гипозоль (Hiposol) (аэрозоль для местного применения, противовоспалительное, регенерирующее, антисептическое, конкурентный антагонизм с ПАБК), препарат наносят в количестве, необходимом для покрытия раневой поверхности, 3–4 раза в сутки. После обработки больной в течение 10–15 мин должен посидеть с приоткрытым ртом, после чего препарат следует сплюнуть. Курс лечения — 1–2 нед. Гель Холисал (с действующим веществом – холина салицилат + цеталкония хлорид), 5%-ю метилурациловую мазь в виде аппликации на слизистую оболочку полости рта 2-3 раза в день.
5. Для ускорения эпителизации слизистой оболочки полости рта и десен гель с прополисом ASEPTA. Аекол (Aecolum) — комплексный препарат, в 100 мл которого содержится: ретинола ацетата в масле 1,04 г, токоферола ацетата 0,18 г, 2-метил-1,4-нафтохинона (препарат витамина К) 0,21 г, каротина (провитамин А) в масле до 100 мл. Аекол применяют для стимулирования эпителизации слизистой оболочки рта при эрозивных и язвенных поражениях. Назначают в виде аппликаций на область поражения 3—4 раза в день по 10 мин в течение 10— 14 дней. Выпускается во флаконах оранжевого стекла по 100 мл. Для регенерации слизистой красной каймы губ применяли солкосериловую мазь, гель, масло шиповника или облепихи в виде аппликаций.

Для купирования проявлений вирусных инфекций в полости рта у пациентов мы применяли стоматологический гель R.O.C.S. Герпенокс. Этот гель содержит такие компоненты, как Aqua, Propylenglycol, Xylitol, Chelate Organic Germanium Guanine Complex, Hydroxyethylcellulose, Sodium/Potassium Alginate, Polysorbate, Paraffinum Liquidum, Methylparaben, Aroma.

Для облегчения процесса заживления ран в полости рта, обусловленного вирусными инфекциями, мы также использовали общую гормональную терапию, но совместно с местным лечением. Одним из применяемых средств был "Аргакол гель", в состав которого входили гидролизат белковый и натрия альгинат, антисептики (катапол, диоксидин и повииаргол), а также консерванты и пластификаторы, с растворителем в виде раствора натрия гипохлорита. Этот гель обладает противовоспалительным, обезболивающим, ранозаживляющим и сорбционным действием.

Также мы предлагали комплекс ухода за полостью рта под названием Blue®m, который имеет мощное ранозаживляющее, противовоспалительное и антисептическое действие. Его основой является активный кислород (ROS), лактоферрин, ферменты меда и ксилитол. Для дальнейшего заживления раневого процесса мы рекомендовали использовать ополаскиватель и гель Blue®m, особенно в случаях герпетических высыпаний на слизистой полости рта и у пациентов с системной склеродермией, страдающих СШ.

У пациентов с системной склеродермией в сочетании с СШ лечение стоматологических проблем осложнено из-за ограниченной подвижности мышц и уплотнения тканей [44,95]. Это приводит к трудностям в лечении зубов, особенно моляров и премоляров с кариозными полостями на дистальных поверхностях, а также к сужению корневых каналов. В таких случаях может быть использован прямой наконечник, а при невозможности доступа к корневым каналам - пасты на основе резорцин-формалина.

В процессе уменьшения активности основного заболевания после комплексного лечения, а также на ранних стадиях и при хроническом течении СШ+ССД (с прогрессирующим системным склерозом), мы применяли лечебную

гимнастику и массаж лица [44]. Этот подход обусловлен тем, что массаж способствует повышению тонуса и эластичности мышц, улучшает их сократительную функцию и замедляет развитие атрофии и амимии. Кроме того, массаж способствует увеличению притока кислорода в кожу лица и мышцы, стимулирует раскрытие резервных капилляров, что, в свою очередь, улучшает питание тканей. Это особенно важно для пациентов с системной склеродермией, при которой нарушается трофика тканей.

Из предложенного комплекса лечебной физкультуры в стоматологии и лечебной гимнастики мимических мышц [33,44] мы считаем наиболее целесообразным в случае системной склеродермии применение упражнений, направленных на восстановление и тренировку естественной функции мышц лица. Эти упражнения играют важную роль в комплексном лечении больных, их целью является поддержание и восстановление функциональности мимических мышц, что способствует улучшению состояния пациентов.

Лечебная гимнастика проводилась ежедневно в течение месяца после уменьшения активности процесса. Для развития мимических мышц применялись следующие упражнения:

- Продолжительное произношение буквы «И»;
- Продолжительное произношение буквы «У»;
- Круговые движения языком вправо, затем влево;
- Приподнять кончик языка и попытаться загнуть его назад;
- Движение кончиком языка по твердому нёбу от шеек верхних зубов до мягкого нёба;
- Проведение языком по поверхности щеки, натягивая ее то справа, то слева;
- Поглаживание языком слизистой оболочки полости рта (области щек и губ);
- Широкое открытие и закрытие рта;
- Способность прикоснуться языком нёба;
- Быстрые движения высовывания языка с воспроизведением звука;
- Движения полоскания полости рта то одной, то другой щекой;
- Выдвигание вперед нижней челюсти;

- Боковые движения челюстей (вправо и влево);
- Выталкивание верхней и нижней губы путем щелчка;
- Подувание на губы, выпуская воздух, наморщивание носа и его расслабление;
- Натяжение бровей (чувство удивления) и нахмуривание.

В процессе выполнения этих упражнений необходимо соблюдать определенный интервал времени после каждого из них (3–5 минут), так как больные системной склеродермией быстро утомляются. Важно отметить, что применяемая лечебная гимнастика имеет большое значение для поддержания работоспособности мимических мышц и назначалась больным даже после выписки из стационара. Наибольшую эффективность гимнастики мы отмечали на ранней стадии болезни, когда несколько упражнений помогали снять чувство напряжения и увеличить открывание рта. Податливость кожи и мышц после такой гимнастики была заметна также после применения парафиновых масок.

Оказание амбулаторной стоматологической и хирургической помощи пациентам с болезнями соединительной ткани (БШ/СШ) и идиопатическим воспалительным заболеванием ревматического характера на фоне снижения их иммунного статуса сопряжено с рядом сложностей. Такие процедуры, как удаление зубов или вскрытие абсцесса при периостите, могут привести к длительной персистенции гнойно-воспалительного процесса, что требует индивидуализированного подхода к планированию санации очагов инфекции.

Учитывая воздействие применяемой терапии глюкокортикостероидами (ГК), воспалительный процесс в очагах инфекции может протекать скрыто, не проявляясь явными болевыми ощущениями или отеками. Повышенные уровни С-реактивного белка и антистрептолизина-0 в анализах крови могут служить показателями обострения воспалительного процесса [69,98,100,101].

Хронические очаги инфекции и наличие патогенной микрофлоры оказывали негативное воздействие на общее состояние пациентов с болезнью Шегрена (БШ) или синдромом Шегрена (СШ) при процессе заживления ран после санации. Этот эффект особенно отмечен в области лунок удаленных зубов. Наблюдалось неполное

заполнение лунок кровяным сгустком, а также замедленное замещения этого сгустка после удаления зубов у пациентов с БШ и СШ в сочетании с резистентным зубом, что отражается на времени, необходимом для заживления лунок и образования грануляционной ткани. Это происходит на фоне применения цитостатиков и характеризуется медленным заживлением раны в течение 2–3 недель. Что объясняет состояние мягких тканей вокруг лунки, они выглядели рыхлыми, края альвеолярного отростка зияющими, далее переходящий в вялотекущий остеомиелит [91]. У 10 из 20 пациентов наблюдался послеоперационный альвеолит, который, в свою очередь, становился «входными воротами» инфекции, требующим общего и местного лечения. Также у 5 пациентов с синдромом Шегрена и у 4 пациентов с болезнью Шегрена отмечалось образование гематом на слизистой щек, нёбе и деснах после проведения анестезии и удаления зубов, рассасывание которых происходило в течение 5–10 дней. После проведённых биопсий малой слюнной железы у больных болезнью Шегрена (БШ) в 25% и с синдромом Шегрена (СШ) в 15% случаев отмечалось замедление заживления операционной раны (Рисунок 117).



А



Б

Рисунок 117 – Осложнения возникшие после проведения биопсии МСЖ у пациентов с БШ (А) и СШ (Б)

Таким образом, в комплексном лечении больных БШ и РЗ+СШ ликвидация хронических одонтогенных очагов инфекции может рассматриваться, как часть

патогенетической терапии. Это особенно важно, так как тяжесть данного заболевания с выраженными иммунологическими нарушениями в сочетании с очагами хронической одонтогенной инфекции может усугубляться на фоне получаемой терапии цитастатиками и глюкокортикостероидами. Цитостатические препараты, применяемые при данной патологии, имеют выраженные побочные эффекты. К таким побочным эффектам можно отнести иммуносупрессию, возникающей на фоне применения цитостатиков, далее инфекционные осложнения [14,36,91,145,167,177,186,207,219]. Также установлено, что при аутоиммунных, а именно, ревматических заболеваниях наблюдаются дисбаланс в микробиоценозе организма, как правило, в виде избыточного роста и колонизации биотопов организма факультативными микроорганизмами [14,36,82,89,91].

Подытоживая проведенные нами наблюдения и лечение пациентов БШ и СШ мы предлагаем придерживаться следующих принципов:

1. Комплексное обследование ЗЧС
2. Тщательное изучение анамнеза пациентов с БШ и СШ
3. Выяснение изменения качества жизни, социального поведения и статуса пациентов
4. Особенности диагностики состояния ЗЧС у больных БШ и СШ
5. Определение состояния слюнных желез и слюны у больных БШ и СШ
6. Определение состояния зубов, заболеваемость кариесом и особенности патологии
7. Критическая оценка возможностей санации полости рта и сохранения зубов у пациентов с БШ и СШ
8. Возможности стоматологической диспансеризации у пациентов с БШ и СШ
9. Использование методов поддержания здоровья органов полости рта и его сохранения с широким применением различных подходов
10. Использование методов улучшения субъективного состояния полости рта у пациентов с БШ и СШ
11. Изменение принципов взаимоотношения стоматологов с врачами других специальностей в диагностике, лечении и реабилитации пациентов БШ и СШ

Подводя итог всему вышеизложенному, мы предлагаем клинико-диагностический план для управления пациентами, страдающими от болезни Шегрена (БШ) и синдрома Шегрена (СШ). Этот план направлен на выявление патологии слюнных желез при данных заболеваниях, а также на оценку степени поражения этих желез и выбор наиболее подходящих методов лечения стоматологических проблем. Структура плана включает основные шаги диагностики и лечения (Приложение Б).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Аутоиммунитет – комплексный патологический процесс, суть которого составляет нарушение толерантности и, как следствие, патологический иммунный ответ в отношении компонентов собственных тканей(аутоантигенов). В целом аутоиммунные заболевания включают более 100 нозологических форм и весьма распространены в популяции, ими страдают около 8% населения земного шара [9,10,12,23,24,29,56,59,63,65,102,106]. Они условно подразделяются на органоспецифические и органонеспецифические (системные), наиболее яркими примерами которых являются иммуновоспалительные ревматические заболевания. Одним из таких аутоиммунных заболеваний является болезнь и синдром Шегрена.

Болезнь Шегрена – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, при котором поражаются железы внешней секреции. Обязательным является сочетание поражений слюнных и слезных желез с иммунологическими нарушениями.

Синдром Шегрена определяется как системная экзокринопатия при аутоиммунных заболеваниях [22, 24, 25, 33, 61, 87, 88, 91, 94, 95, 99, 100,106,114, 191].

Основным патоморфологическим признаком болезни Шегрена и синдрома Шегрена является лимфогистиоцитарная инфильтрация, которая в первую очередь поражает протоки, а затем ацинусы слюнных желез, что приводит к ксеростомии, хроническому сиаладениту и увеличению слюнных желез (СЖ). Особую значимость болезни Шегрена среди ревматических заболеваний придают возможные неопластические процессы, включая лимфому, вызванные интенсивной лимфоцитарной пролиферацией в секретирующих эпителиальных железах. Согласно литературным данным, лимфопролиферативные осложнения при синдроме Шегрена развиваются значительно реже [21, 22, 24, 33, 57, 88, 92, 94, 96, 124, 170].

Повышение органоспецифических и органонеспецифических аутоантител, таких как антитела к эпителию слюнных протоков, ревматоидный фактор, антиядерные антитела Ro/La, свидетельствует в пользу аутоиммунных нарушений в патогенезе болезни Шегрена и синдрома Шегрена. Кроме того, сочетание синдрома Шегрена с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, диффузные болезни соединительной ткани и другие, также подтверждает эту связь.

Проведенные в последние годы эпидемиологические исследования позволили установить наличие БШ у 0,59 – 0,77% населения в целом и у 2,7% людей старше 50 лет. [21, 22, 24, 33, 71, 85, 87, 93, 95, 191].

Клинические, сиалографические и патоморфологические признаки поражения малых и больших слюнных желез при болезни Шегрена и синдроме Шегрена в основном сходны. Однако признаки поражения слюнных желез при болезни Шегрена могут проявляться более тяжелыми симптомами по сравнению с синдромом Шегрена. Это, возможно, связано с более ранним выявлением доминирующего ревматического заболевания и проведением соответствующего лечения при болезни Шегрена, согласно нашим данным.

Сложные стоматологические нарушения, такие как боль и затруднение при приеме пищи и разговоре, системный кариес, который быстро приводит к потере зубов и раннему старению лица, вызывают изменения в психическом статусе больных и приводят к социальной дезадаптации [22, 63, 71, 90, 91, 95]. Однако вопросы, связанные с поражением органов и тканей полости рта у пациентов болезнью Шегрена и синдромом Шегрена, остаются недостаточно изученными. Существует небольшое количество исследований отечественных и зарубежных авторов, посвященных клиническим аспектам этого поражения [22, 26, 29, 33, 71, 85, 87, 95, 106, 153, 158, 159].

Вопросы, касающиеся локального поражения слюнных желез, слизистой оболочки полости рта, состава слюны, пародонта и твердых тканей зубов на фоне проводимой терапии, остаются недостаточно изученными. Однако исследования в этой области крайне важны для разработки эффективных лечебных и

профилактических мероприятий для стоматологических проявлений указанных заболеваний.

В основе нашей работы лежит комплексное обследование 224 человек, включая 85 больных болезнью Шегрена (БШ), 38 больных с системной склеродермией в сочетании с синдромом Шегрена (ССД+СШ), 49 больных ревматоидным артритом и синдромом Шегрена (РА+СШ) и 52 больных системной красной волчанкой и синдромом Шегрена (СКВ+СШ). Это обследование включало различные методы исследования, такие как общеклинические, стоматологические, рентгенологические, микробиологические, биохимические, иммунологические и морфологические (включая морфометрические и цитологические) методы.

Все обследованные пациенты находились на лечении и диспансерном наблюдении в НИИР от 4 до 15 лет. Среди них болезнью Шегрена и синдромом Шегрена преобладали женщины (96,4%). Наше внимание, в основном, было сосредоточено на изучении проявлений болезни Шегрена и синдрома Шегрена в полости рта. По данным литературы, у больных болезнью Шегрена, по сравнению с синдромом Шегрена, обнаружены более выраженные проявления сухого синдрома [28,69,100,101].

Проведенный анализ данных исследования указывает на сложности в диагностике и оценке эффективности лечения основного заболевания, таких как болезнь Шегрена (БШ) и синдром Шегрена (СШ). Отсутствие четкой связи между жалобами на сухость в полости рта и объективными признаками ксеростомии при этих состояниях затрудняет постановку правильного диагноза и оценку воздействия базисной терапии [4,28,69].

В рамках нашего исследования у пациентов с БШ/СШ, получавших основное патогенетическое лечение, отмечены жалобы на сухость в полости рта разной степени, постоянная сухость чаще преобладала у 36 (42,4%) пациентов с БШ, периодическая сухость отмечена в группах с СШ+ССД (50%) и СШ+РА (46,9%). Практически не испытывали сухости в полости рта пациенты СШ+СКВ 22 (42,3%) и часть пациентов с РА+СШ у 16,3%, ССД+СШ 28,9% пациентов. Эти данные несколько различаются с результатами других исследований, указанными в

литературе, где жалобы на сухость во рту и/или глазах были характерны всегда для синдрома Шегрена, но не для болезни Шегрена, где лишь у 10% больных были отмечены жалобы на постоянную сухость [28,85,90,92,100,101].

В ходе клинического обследования мы заметили увеличение объема больших слюнных желез. Частота и степень этого увеличения не различались среди анализируемых групп больных. Тем не менее, у пациентов с болезнью Шегрена (БШ) мы наблюдали преобладание случаев увеличения околоушных желез в 25,9%. Перед началом лечения рецидивирующий паротит отмечался у 15,3%, а постоянный паротит — у 43,5% пациентов. В процессе лечения процент рецидивов снизился, сохраняясь постоянным у 2,4% пациентов. Единичные обострения отмечались у 20,0%, а периодические воспаления у 20,0%. У 57,6% пациентов полностью отсутствовали симптомы воспаления. Согласно литературным данным, значительное увеличение околоушных слюнных желез обычно характерно для поздних стадий болезни Шегрена [28,69,85,100,101].

В результате анализа сиалометрии было обнаружено значительное различие между группами пациентов с синдромом Шегрена и больных болезнью Шегрена (БШ). В группе пациентов с синдромом Шегрена отмечалась более высокая секреторная активность по сравнению с группой больных с болезнью Шегрена (в среднем на 1,7 мл; $P < 0,0001$). Выраженные проявления ксеростомии встречались чаще у пациентов с болезнью Шегрена и она чаще наблюдалась на более поздних стадиях заболевания. Однако процент нормальных значений сиалометрии оставался значительным в группе пациентов с системной красной волчанкой и синдромом Шегрена по сравнению с другими группами. При сравнении жалоб на сухость в полости рта у больных с синдромом Шегрена было выявлено отсутствие строгой зависимости проявления сухости в полости рта от стадии заболевания в отличие от пациентов с болезнью Шегрена.

Классические симптомы болезни Шегрена включают сухой кератоконъюнктивит, двусторонний паренхиматозный паротит и лимфогистиоцитарную инфильтрацию в биоптатах малых слюнных желез. Эти симптомы обязательно присутствуют у пациентов с болезнью Шегрена. Для

синдрома Шегрена в сочетании с ревматическими заболеваниями возможны различные комбинации указанных симптомов. Ранее [28,69,90,92,95,96,100,101] были выделены три стадии заболевания и синдрома Шегрена - начальная, выраженная и поздняя, определяемые по степени выраженности изменений в слюнных железах с использованием сиалографии. Наиболее характерным сиалографическим признаком при болезни и синдроме Шегрена является паренхиматозный паротит, а сиалодохит встречается реже. У пациентов с болезнью Шегрена чаще наблюдается поздняя стадия паренхиматозного паротита (38,8%), в то время как у пациентов с синдромом Шегрена и ревматическими заболеваниями чаще определяется начальная стадия паротита (34,8%), что соответствует данным из литературы [28,29,69,92,100,101].

Эти данные могут быть объяснены тем, что симптомы основного аутоиммунного заболевания часто выявляются на более ранней стадии, что позволяет проводить патогенетическое лечение уже на раннем этапе заболевания. Анализ клинических проявлений болезни Шегрена и синдрома Шегрена на начальной стадии показывает, что основными стоматологическими проявлениями являются значительное увеличение околоушных желез, рецидивирующий сиаладенит, ретенционные боли в слюнных железах, в то время как ксеростомия наблюдается гораздо реже на ранней стадии заболевания.

При анализе результатов морфологических исследований в малых слюнных железах было установлено, что не наблюдалась связь между продолжительностью заболевания БШ и СШ и количеством очагов воспаления, выявленных при биопсии желез. Также не было выявлено корреляции между числом очагов в железах и стадией заболевания. Однако фокусы лимфоплазматической инфильтрации демонстрировали обратную связь с уровнем слюноотделения: увеличение числа клеток в фокусах не всегда вело к снижению объема выделяемой слюны. Эти результаты соответствуют данным из исследований [28,49,69]. Морфологические изменения в малых слюнных железах были изучены в российской [5,20,28,61,69,71,78,80,92,96,101,113] и зарубежной литературе [126,129,141,143,151,153,156,168,190,191,212,237], хотя без учета стадии

заболевания. В ходе нашего исследования мы выявили изменения, которые варьировали в зависимости от стадии заболевания. Для начальной стадии были характерны дистрофические изменения в ацинусах с незначительной кистозной перестройкой. Часто ацинусы заполнялись слизью, что, вероятно, связано с начальными проявлениями поражения протоков малых слюнных желез. Междольковая соединительная ткань выглядела отечной. Лимфоплазматические фокусы в основном располагались вокруг протоков. В некоторых внутридольковых протоках наблюдалась деструкция стенок на фоне лимфоплазматического инфильтрата. В случае выраженной стадии заболевания лимфоплазматическая инфильтрация в железах была более обширной - очагово-диффузной и, в некоторых случаях, диффузной, однако структура долек сохранялась. Ацинусы, находящиеся близко к инфильтрату, претерпевали дистрофические изменения и кистозное растяжение. На фоне проникновения лимфоидных клеток в стенку протока с нарушением структуры базальных мембран, происходило активное размножение клеток эпителия и миоэпителия. Строма железы становилась отечной и подвергалась склерозу. В некоторых капиллярах отмечались склероз и изменения стенок, характеризующиеся образованием фибриноидных отложений. На более поздних стадиях болезни происходило множественное замещение ткани стенок протоков диффузной инфильтрацией лимфоплазматическими клетками, что приводило к разрушению структуры концевых частей протоков [20,49,53,69,70,76,80,100,126,141,223,224,232]. Среди инфильтратов выявляются остатки выводных протоков, и в некоторых протоках отмечается пролиферация эпителия и миоэпителия, с образованием миоэпителиальных островков в небольшом проценте случаев. В строме наблюдается склероз и липоматоз. Наши результаты согласуются с исследованиями отечественных ученых [20,49,53,69,71,80,100,101].

Таким образом, несмотря на изменения в некоторых признаках и улучшение морфологических показателей в тканях малых слюнных желез под воздействием длительной патогенетической терапии, воспалительные изменения в этих железах

сохраняют стабильный характер, отражая различные стадии заболевания при болезни Шегрена и синдроме Шегрена.

У пациентов с болезнью Шегрена (БШ) и синдромом Шегрена (СШ) клинические проявления атрофии слизистой оболочки полости рта характеризуются постоянной травматизацией, сглаженностью сосочкового рельефа и складчатостью языка, что прогрессирует по мере развития заболевания. Важно отметить, что сглаженность сосочкового рельефа и складчатость языка наиболее ярко отражают атрофию слизистой оболочки полости рта, так как эпителий языка является наиболее дифференцированным и, следовательно, наиболее чувствительным к дефициту слюны, развитию микробной флоры и другим нарушениям, связанным с этими заболеваниями. Этот процесс можно охарактеризовать как результат воздействия различных факторов: с одной стороны, это процессы, происходящие в слюнных железах, включая потерю их функции, изменение качества и состава слюны, а с другой стороны, это воспалительные и дистрофические изменения в стенках сосудов слизистой оболочки при БШ и СШ, ассоциированные с ревматоидным артритом, так называемый иммунокомплексный васкулит. При прогрессировании стадии заболевания возрастает выраженность клинических признаков патологии в слюнных железах, слизистой оболочке рта и твердых тканях зубов. Это проявляется увеличением болезненности и чувствительности слизистой оболочки во время еды, возможными повреждениями от ортопедических конструкций, а также формированием мацераций на атрофированной и обезвоженной слизистой оболочке, что способствует возникновению инфекций [14,34,44,69,92,95,100,101]. Наше исследование показало, что у пациентов с болезнью Шегрена наблюдается выраженный дисбактериоз в полости рта, в отличие от тех, у кого диагностирован синдром Шегрена. Это явление, безусловно, способствует развитию воспалительных процессов в слизистой оболочке. У группы пациентов с БШ – 28 (80,0%), СШ+ РА – у 10 (71,6%), СШ+ СКВ – у 7 (58,3%), СШ+ ССД – у 5 (62,5%) был обнаружен кандидоз. У некоторых пациентов с БШ (8,7%), СШ+ РА (7,8%) и СШ+ СКВ (8,3%) в полости рта присутствовало сочетание *Candida albicans* +

Candida krusei. Следовательно, воспалительные реакции и их активность в ротовой полости при болезни Шегрена и некоторых стадиях синдрома Шегрена обусловлены, с одной стороны, интенсивностью иммунопатологических процессов, а с другой стороны, присоединением обычного воспаления, вызванного нарушением биоценоза полости рта и снижением уровня в слюне факторов, обеспечивающих антибактериальную защиту.

В ходе нашего исследования мы обнаружили существенное уменьшение числа облигатных и факультативных микроорганизмов в ротовой полости у пациентов, проходящих цитостатическую терапию. Это снижение численности резидентной микрофлоры сопровождалось значительным увеличением доли условно-патогенных микроорганизмов, включая стрептококки, стафилококки, кишечные палочки с измененными свойствами и грибы рода *Candida* у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) [14,25,36,41,73,79,82,86,91,95,236]. Колонизация ротовой полости пациентов коагулазопозитивным стафилококком может спровоцировать осложнения и рецидивы заболевания. Это обусловлено тем, что энтеротоксин стафилококка способен напрямую стимулировать активацию Т-лимфоцитов, что приводит к высвобождению цитокинов, супероксидов и медиаторов воспаления [68,123]. На основании проведенных клинико-бактериологических исследований нами разработана классификация дисбактериоза рта у пациентов с БШ и СШ. По данной классификации различают 3 степени тяжести. При определении степени состояния СОР, интенсивности поражения кариесом, степень воспалительных заболеваний парадонта, а также состояние слюнных желез (Приложение В).

Мы обратили внимание, что как при нормальном состоянии, так и при патологии в ротовой полости и слюне присутствуют не только бактерии, но и вирусы [68]. В результате нашего исследования были выявлены представители семейства *Herpesviridae*, такие как вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус и вирус простого герпеса 1, у пациентов с болезнью Шегрена и синдромом Шегрена. Вирус Эпштейна – Барр был обнаружен у 11,8–20,0% обследованных пациентов, а вирус простого герпеса 1 встречался преимущественно в группе пациентов с

ревматоидным артритом и синдромом Шегрена (14,3%). Цитомегаловирус был обнаружен у пациентов с болезнью Шегрена и синдромом Средства стимуляции второго типа (ССД) и синдромом Шегрена (соответственно 17,6% и 20%).

В литературе представлена гипотетическая модель, которая предполагает поражение слюнных желез неизвестным инфекционным агентом и последующее превращение аутоиммунного процесса в злокачественную пролиферацию В-клеток [46,93,123]. Механизмы, способствующие развитию опухолей, могут быть как внутренними, так и внешними. К числу внешних факторов относится длительное воздействие вирусов, таких как вирус Эпштейна – Барр [68,123,140]. Это воздействие, вероятно, способствует нарушению нормальной функции В-клеток, что может привести к дисрегуляции их активности.

Инфекция может быть, как краткосрочной, так и длительной, в результате чего снижается цитотоксичность макрофагов при данном заболевании. Этот антигенный стимул инициирует неадекватную экспрессию HLA-DR – антигенов, что превращает эпителий слюнных желез в антиген-представляющие клетки. Эти клетки синтезируют интерлейкин-1 и активируют Т-лимфоциты. В ответ Т-лимфоциты вырабатывают интерлейкин-2, который способствует клонированию и размножению этих клеток, а также γ -интерферон, поддерживающий экспрессию HLA-DR – антигенов на клетках эпителия. В-лимфоциты активируются либо через Т-лимфоциты/хелперы, либо в результате инфицирования вирусом.

Этот цикл самоподдерживающегося иммунного ответа приводит к двум основным аутоиммунным проявлениям при болезни Шегрена: инфильтрации экзокринных желез клетками Т-лимфоцитов и гиперактивации поликлональных В-клеток [112].

Развитие методов исследования с применением моноклональных антител способствовало углубленному анализу лимфоплазматической инфильтрации в малых слюнных железах [53,84]. Результаты проведенных исследований указывают на преобладание Т-хелперов/индукторов и небольшое количество Т-супрессоров в инфильтратах малых слюнных желез. Около 20% от общего клеточного состава представлено В-клетками [57,159,191,207].

В нашем исследовании качественного и количественного состава клеток паротидного секрета у больных болезнью Шегрена было обнаружено преобладание общей популяции Т-клеток CD3⁺ (90%) по сравнению с теми, у кого диагностирован синдром Шегрена (от 64,5% до 66,8%). Это преимущественно связано с увеличением числа цитотоксических клеток CD8⁺ (64% по сравнению с 51,4–47,8%). Полученные результаты иммунофенотипирования лимфоцитов паротидного секрета можно рассматривать как отражение хронической воспалительной реакции, протекающей в железе и протоках.

Важное внимание уделяется сиалохимии при БШ и СШ и ее потенциалу в диагностике поражения слюнных желез [13,27,32,38,52,57,60,64,75,81,160,194,201]. Ранее акцентировалось внимание на составе слюны, таком как натрий, калий и хлор. Однако, при процессах минерализации и деминерализации эмали зубов важное значение имеют кальций и неорганический фосфор [55]. У здоровых людей слюна обычно насыщена ионами кальция и фосфата, что препятствует разрушению эмали зубов и способствует ее минерализации [17,55].

В нашем исследовании был обнаружен дисбаланс в ионном составе паротидной слюны. В условиях нормальной функции слюнных желез обычно наблюдается повышенное содержание гидрокарбоната натрия (H₂CO₃) и калия (K⁺), но низкое содержание натрия (Na⁺) и хлора (Cl⁻). В сравнении с контрольными группами мы выявили увеличенное выделение ионов натрия и хлора, а также снижение ионов калия в слюне. Это накопление катионов натрия и хлора в железистых клетках способствует направленному транспорту воды в них. Отношение коэффициента калия к натрию в слюне может указывать на нарушение электролитного баланса в железах. Кроме того, мы заметили увеличение концентрации катионов кальция (Ca⁺⁺) в железистых клетках, особенно у пациентов с болезнью Шегрена. Также отмечено снижение экскреции фосфатов слюнными железами у пациентов с болезнью Шегрена, что может свидетельствовать о нарушении фосфатного буфера. Из наших наблюдений следует, что пациенты с СШ имеют повышенный уровень железа. В паротидной слюне наблюдается увеличение активности щелочной фосфатазы, которая

повышается при воспалении мягких тканей полости рта и кариесе [86, 89, 90]. В наших клинических наблюдениях часто отмечали наличие у пациентов многочисленных белых пятен деминерализованной эмали (стадия "пятна") у пациентов с РА+СШ 2 (4,1%), у 4 (7,5%) пациентов с СКВ+СШ и у пациентов с СШ+ССД и 4 (8,0%). Это свидетельствует о снижении стойкости эмали.

Нарушение продукции и состава слюны снижает нормальный процесс реминерализации. Плохая гигиена рта способствует высокой частоте и тяжести кариозного поражения.

Исходя из изложенного и учитывая механизмы локальных проявлений болезни Шегрена (БШ) и синдрома Шегрена (СШ), мы разработали принципы проведения стоматологических мероприятий, которые направлены на профилактику стоматологических проявлений данных заболеваний. Помимо базовой медикаментозной терапии, включающей глюкокортикостероиды (ГКС) и цитостатики, стоматологическое лечение поражений органов и тканей полости рта является важным аспектом. Эти проявления часто становятся основными симптомами БШ/СШ, причиняя боль и приводя к социальной дезадаптации больных. Применяемые при БШ и СШ цитостатические препараты, ГКС и нестероидные противовоспалительные средства имеют общее противовоспалительное действие, но также могут способствовать бессимптомному развитию воспалительного процесса в хронических очагах инфекции. Ранее мы выявили сложный патогенез при БШ и СШ, связанный с скрытой вирусной и бактериальной инфекцией. Изучение принадлежности и механизма действия этой инфекции остается актуальной задачей для стоматологов, вирусологов, ревматологов, иммунологов, микробиологов и других специалистов [34,41,44,91,93,95,149]. Работа стоматолога должна быть направлена на своевременную и многоступенчатую санацию очагов инфекции. У пациентов с БШ и СШ наблюдаются различные реакции организма, такие как повышение температуры тела, усиление эритемы кожи лица, усиление болей в суставах и другие. Состояние слизистой оболочки рта характеризуется воспалительной гиперемией, а заживление ран после удаления зубов может быть вялотекущим.

Наши данные свидетельствуют о влиянии инфекции на состояние организма в целом. Однако недостаточная осведомленность врачей-стоматологов о поражении слюнных желез и полости рта при болезни Шегрена (БШ) и синдроме Шегрена 11(СШ), а также несвоевременно оказываемая квалифицированная помощь этим пациентам, ухудшают их общее состояние.

Таким образом, результаты клинических, микробиологических и серологических исследований подтверждают усугубляющее и осложняющее влияние очагов хронической инфекции (как скрытой, так и обострившейся) на ход заболевания у пациентов с болезнью Шегрена (БШ) и с синдромом Шегрена. Их организм, подвергаясь интенсивной патогенетической терапии, значительно снижает свою сопротивляемость, что делает их более подверженными вторичной инфекции и ухудшению общего состояния.

Наши исследования указывают на необходимость учитывать возможные негативные последствия удаления зубов у пациентов с болезнью Шегрена (БШ) и синдромом Шегрена во время интенсивной терапии. Это может привести к активации скрытых очагов инфекции и обострению болезни. Мы проводили хирургическую санацию очагов инфекции при снижении активности процесса и отмене цитостатических препаратов за день до процедуры. Пациентам, принимающим глюкокортикостероиды (метилпреднизолон 4 мг), рекомендовалось увеличить дозировку на 0,5 таблетки перед процедурой и постепенно снижать дозу после стабилизации раневого процесса.

Учитывая, что у пациентов с БШ и некоторой группы с СШ отсутствует слюна, это способствует развитию дисбиоза, мы рассматривали оперативное вмешательство как "условно чистое". Предоперационная подготовка включала применение антибиотиков группы цефалоспоринов I—II поколения за 30—40 минут до операции, с учетом высокого риска анаэробного инфицирования, применяли комбинацию с метронидазолом или клиндамицином, или использовали амоксициллин/клавуланат.

После удаления зуба у пациентов с БШ и СШ мы закрывали края лунки одиночным узловым или П-образным швом, независимо от заполнения лунки

кровяным сгустком, с целью сохранения собственного кровяного сгустка. При имеющихся длительно незаживающих ранах после хирургического вмешательства предлагаем: устранения повреждающих факторов, улучшение регионарного венозного кровообращения; обработка основания раны с целью перевода хронической раны в острую и удаления как некротического компонента, состоящего из некротической ткани, так и фенотипически измененных клеток края и основания раны и продуцируемого ими экссудата; стимуляция репаративных процессов и/или эпителизации; рекомендовано промывание ран с использованием принципа «пульсирующей струи»; следует избегать применения концентрированных антисептиков (перекись водорода, гипохлорид натрия и др.), в условиях хронической раны они не только уничтожают микроорганизмы, но и оказывают цитотоксическое действие, повреждая грануляционную ткань [66]. Предлагаем заменить использование перекись водорода на прготовленные из отбеливающих зубных паст полоскания, т.к. в составе большинства профессиональных средств для отбеливания зубов присутствует перекись водорода. Для усиления регенерации ткани применять препарат Алфлутоп —это хондропротектор, активным компонентом которого является биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы (в/м — по 1 мл в день, курс лечения составляет 20 инъекций) [91].

Пациенты с БШ и СШ должны получать постоянное медицинское наблюдение, включая периоды ремиссии, и проходить продолжительное и комплексное лечение, важной составляющей которого является стоматологическая терапия (Приложение Б).

Результаты наших исследований, включая стоматологические, рентгенологические, морфологические, иммунологические, биохимические и микробиологические данные, показали, что слюнные железы и полость рта, активно участвуют в патологических процессах, присущих аутоиммунным ревматическим заболеваниям, и оказывает влияние на жизненно важные функции всего организма.

С учетом длительного и хронического характера поражения слюнных желез при болезни и синдроме Шегрена, и развивающегося множественного кариеса с его осложнениями, необходимо обеспечить регулярное диспансерное наблюдение за пациентами в стоматологических клиниках. При выявлении признаков синдрома Шегрена на стоматологическом приеме важно направить пациентов на консультацию к ревматологу без задержек, чтобы начать патогенетическое лечение и предотвратить возможные лимфопролиферативные осложнения. Представляется целесообразным создание врачебных групп, объединяющих специалистов (стоматологов, офтальмологов, ревматологов) на базе ревматологических, стоматологических и офтальмологических учреждений с обязательным участием патоморфолога.

В заключении следует отметить, что поражение слюнных желез при болезни и синдроме Шегрена приводит к снижению секреции и отсутствию слюны, смазывает слизистую оболочку, оказывает буферное или барьерное действие, реминерализует эмаль зубов, помогает ощущать вкус пищи и формировать пищевой комок, инициирует процесс пищеварения и обладает защитными механизмами, защищающими от инфекций. Кроме того, слюна образует плёнку на твердых и мягких тканях полости рта, которая защищает и удерживает влагу не только во рту, но и в ротоглотке и пищеводе. Более того, компоненты слюны действуют как буферы против изменения pH в ротовой полости, а белки слюны могут поглощаться поверхностями зубов, образуя органическую пленку, в которой происходит деминерализация и реминерализация тканей зуба. Все вышеперечисленное приводит к развитию кариеса, инфекции, ощущениям жжения во рту, глоссодинии (ощущениям жжения в языке), дисфагии, дисгевзии (изменения вкусовых ощущений), затруднению при разговоре, поражению ротоглотки, воспалению слюнных желез.

Таким образом, изменения протекающие в слюнных железах и полости рта при БШ и СШ представляют собой не только проблему стоматологии, но и составляют часть общего патологического процесса. Эти проявления обладают своеобразными клиническими симптомами, имеющими важное значение для

диагностики, что необходимо понимать не только стоматологам, но и специалистам других медицинских областей. Для эффективного восстановления функции слюнных желез при болезни синдроме Шегрена, возможно, потребуется комплексный терапевтический подход, учитывающий множественные аспекты заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование продемонстрировало динамические отличия поражения и патологического процесса в слюнных железах на фоне проводимой патогенетической терапии у пациентов болезнью и синдромом Шегрена: отмечено сокращение интервалов или полное отсутствие рецидивов хронического паротита у пациентов с болезнью Шегрена на 22,4%, с ревматоидным артритом + синдром Шегрена на 12,2%, с системной красной волчанкой+синдром Шегрена на 11,5%, системной склеродермией+синдром Шегрена на 15%.

2. Установлено достоверное количественное различие при проведении сиалометрии из околоушных желез при синдроме Шегрена (2,0 [0,9-3,5]мл) и болезни Шегрена (1,3[0,5-2,1]мл). Незначительное снижение секреции и её нормальное значение чаще встречались у пациентов с системной красной волчанкой с синдромом Шегрена (2,4[1,7-4,0]мл). Выраженная стадия ксеростомии чаще встречались при синдроме Шегрена, а поздняя стадия при болезни Шегрена.

3. Выявлено улучшение сиалографической картины: у 12,9% пациентов с БШ отмечен переход выраженно-поздней стадии паренхиматозного паротита в начально-выраженную, переход выраженной стадии паренхиматозного паротита в начальную или в хронический протоковый сиаладенит отмечен в группах СШ : (СШ+РА – 10,2%, СШ+СКВ – 5,7%, СШ+ССД – 10,5%).

4. Комплексное стоматологическое обследование пациентов с болезнью и синдромом Шегрена на фоне проводимого патогенетического лечения доказало, что изменения при болезни Шегрена остаются более выраженными, чем при синдроме, а именно: высокая интенсивность и распространённость кариозного процесса при болезни Шегрена -24[19-29], чем при синдроме Шегрена -20 [14-27], ($P<0,001$). Среднее значение упрощенного индекса гигиены ОНI-S свидетельствует о неудовлетворительном состоянии и незначительно отличалось у пациентов БШ и СШ (1,7[1,6-1,8]; 1,7[1,4-2,0]), при оценке пародонтального индекса PI отмечено преобладание пародонтита средне-тяжелой степени у всех пациентов БШ-1,6[1,5-1-2,0]; СШ-1,7[1,6-2,5].

5. При патоморфологическом исследовании малых слюнных желез и сопоставлении результатов по всем группам пациентов наиболее значимые показатели по величине лимфогистиоцитарного инфильтрата в биоптатах обнаружены у больных БШ по отношению к группе сравнения (в среднем на 134,5 клеток; $P < 0,0001$), на фоне проводимого лечения отмечено уменьшение лимфоидного инфильтрата при БШ от 250 до 120-100 клеток в поле зрения, при СШ от 120 до 90-70 клеток ифильтрата, однако морфологического перехода БШ и СШ в сиаладенит не наблюдалось.

6. Изменения в слюнных железах при БШ и СШ носят динамический характер: уменьшение доли клеточного инфильтрата и уменьшение очага поражения от диффузного до очагово-диффузного, наблюдаемые изменения в малых слюнных железах носят стойкий хронический воспалительный характер. При этом существующих терапевтических возможностей для устранения как лимфоцитарной инфильтрации, так и дисфункции слюнной железы недостаточно.

7. На фоне стабилизации воспалительного аутоиммунного процесса у незначительной группы пациентов с СШ и БШ: усиливаются жалобы на постоянную сухость у пациентов с РА+СШ на 22%, у СКВ+СШ на 17% и у пациентов с ССД+СШ на 13%. У пациентов с БШ сохраняются постоянные рецидивы хронического паротита у 2 (2,4%), а у 17 (20,0%) они возникали периодически. У пациентов с СШ обострения паротита были периодическими: у 3 (7,9%) пациентов с СШ+ССД, у 1 (2,0%) с СШ+ РА и у 4 (7,7%) с СШ+СКВ. Отмечено ухудшение сиалографической картины: переход выраженной стадии в позднюю у 8,2% пациентов с БШ и у группы СШ: у 13,4% пациентов СШ+СКВ и у 13,1% СШ+ССД.

8. При бактериологическом исследовании установлено снижение колонизационной резистентности, увеличен спектр и количество условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, состав микробной флоры рта и паротидной слюны при БШ существенно отличается от состава микробной флоры при СШ за счет появления нетипичных видов но и высоких титрах оральных стрептококков, представителей семейства энтеробактерий и дрожжевых грибов.

9. При ПЦР исследовании микробный пейзаж у пациентов синдром Шегрена представлен сочетанной бактериально-вирусной микрофлорой: условно-патогенной и/или патогенной бактериальной флорой и представителями герпесгруппы (вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус), что способствует снижению местного иммунитета во рту и в тканях слюнной железы. Изменения в бактериоме и полости рта представляют собой следствие, а не причину дисфункции слюнных желез при БШ и СШ.

10. Отмечены значительные отклонения в белковом, ионном и ферментативном спектрах при биохимическом исследовании паротидной слюны: содержании электролитов, подъём уровня щелочной фосфатазы в паротидной слюне у пациентов БШ более чем в 12,4 раза. Данные изменения можно связать с разрушением и изменением проницаемости клеточных мембран паренхимы и протокового эпителия слюнных желез и является одним из ранних признаков воспаления слюнных желез.

11. Выявлено присутствие в паротидной слюне ревматоидного фактора и Ro/La антиядерных антител у пациентов с БШ и СШ, что отражает местную хроническую воспалительную активность и характеризует тяжесть поражения сосудов микроциркулярного русла в паренхиме околоушных слюнных желез.

12. Продемонстрировано при иммунофенотипировании клеточного состава паротидной слюны у пациентов с БШ/СШ преобладание содержания лимфоцитов популяции CD8⁺, что может иметь важное значение для патогенеза возможного риска развития лимфопролиферативных состояний.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диспансерное наблюдение пациентов с установленным диагнозом БШ и СШ должно осуществляться не менее одного раза в год. Оценивается секреторная активность слюнных желез. Сиалография и биопсия малых слюнных желез производится повторно через 3-5 лет после назначения патогенетического лечения.

2. Пациентам с иммуновоспалительным ревматическим заболеванием (ИВРЗ) имеющих жалобы на сухость в полости рта и дискомфорт в области слюнных желез, необходимо комплексное обследование по предложенной нами универсальной системой дифференциальной диагностики пациентов с болезнью и синдромом Шёгрена. (Приложение Б).

3. При обследовании пациентов с БШ и СШ сиалографически выявляются изменения близкие к паренхиматозному паротиту, а морфологически наблюдается повышение доли лимфоидного инфильтрата более 50 клеток, являются группой риска и требуют дополнительного наблюдения ревматолога и стоматолога.

4. Для профилактики и коррекции воспалительных заболеваний слизистой полости рта и обострений хронического сиаладенита необходимо проводить анализ микробиоценоза.

5. Для диагностики наличия воспалительного процесса в слюнных железах и его стадии необходимо проводить иммуноферментный анализ на наличие ревматоидного фактора (РФ), антиядерных антител Ro/SS-A и La/SS-B.

6. Комплекс мероприятий стоматологической помощи больным БШ и СШ должен учитывать системность и выраженность поражений зубочелюстной системы и оказываться по индивидуальному плану, составленному совместно с ревматологом с учетом получаемой патогенетической терапии.

7. Комплекс местных лечебных и профилактических мероприятий в стоматологических организациях должен проводиться на фоне и в сочетании с общими лечением, местная патогенетическая терапия при БШ и СШ должна быть направлена на преодоление гипосаливации, улучшение регенерации эпителия слизистой полости рта, укрепление стенок протоков слюнных желез, профилактику и санацию очагов вторичной инфекции.

8. Состояние органов полости рта у больных БШ и СШ требует постоянного стоматологического наблюдения специалиста и высокого уровня диспансеризации.

9. Крайне важно повышать информированность врачей-стоматологов и офтальмологов, отоларингологов, терапевтов и других специалистов о клинических проявлениях и методах диагностики синдрома и болезни Шегрена, а диспансерное наблюдение позволит контролировать течение болезни при БШ и СШ и добиваться раннего клинического выявления патологии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АНА – антинуклеарные антитела
Анти-La – антитела к La/SS-B
Анти-Ro – антитела к Ro/SS-A
Анти-ДНК – антитела к к дезоксирибонуклеиновой кислоте
АСТ – аспаратаминотрансфераза
БШ – болезнь Шегрена
ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания
ИФА – иммуноферментный анализ
ГКС – глюкокортикоиды
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МСЖ – малые слюнные железы
ОУСЖ – околоушные слюнные железы
ПНЧСЖ – поднижнечелюстные слюнные железы
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РА – ревматоидный артрит
РЗ – ревматическое заболевание
РФ – ревматоидный фактор
СЖ – слюнные железы
СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа)
СКВ – системная красная волчанка
СКК – сухой кератоконъюнктивит
СОР- слизистая оболочка рта
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ССД – системная склеродермия
СШ – синдром Шёгрена
ЩФ – щелочная фосфатаза
EULAR – European League Against Rheumatism (Европейская противоревматическая лига)
IgA – иммуноглобулин класса А
IgG – иммуноглобулин класса G
IgM – иммуноглобулин класса M
МАLT-лимфома – лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (mucosa-associated lymphoid tissue)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афанасьев, В. В. Анализ видового состава стоматологических заболеваний у пациентов с хроническими заболеваниями слюнных желез / В. В. Афанасьев, А. В. Муромцев, Н. В. Дергач // Российский стом. журнал. – 2006. – № 4. – С. 31–35.
2. Афанасьев, В. В. Слюнные железы. Болезни и травмы: руководство для врачей / В. В. Афанасьев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 296 с.
3. Афанасьев, В.В. Исследование содержания вирусов семейства *Herpesviridae* в паротидном секрете пациентов с воспалительно- дистрофическими заболеваниями слюнных желез / В.В.Афанасьев, В.Н.Царев, Е.Н.Николаева, Н.Г.Дьячкова // Стоматология. - 2010.- № -5. – С. 35-38.
4. Афанасьев, В.В. Ксеростомия (сухость в полости рта). Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение / В.В. Афанасьев, М.Л. Павлова, Х.А. Ордашев // М.: Геотар – Медиа, 2019. – 146 с.
5. Афанасьев, В.В. Результаты морфологического исследования малых слюнных желез у больных с различной патологией сердечно-сосудистой системы / В.В. Афанасьев, О.В. Зайратьянц, Ю.М. Гитихмаев // Российский стоматологический журнал. 2015. - №1. – С. 31-34.
6. Александрова, Е.Н. Рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»/ Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Насонов // Современная ревматология. – 2015.- № 4. – С. 25-36.
7. Аракелян, М. Г. Сравнительная оценка средств, облегчающих проявления ксеростомии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / М. Г. Аракелян. - Москва, 2017. - 300 с.
8. Балабанова, Р. М. Современные рекомендации по лечению ревматоидного артрита / Р.М. Балабанова // Consilium Medicum. - 2014. - №9. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-rekomendatsii-po-lecheniyu-revmatoidnogo-artrita> (дата обращения: 18.12.2024).

9. Бестаев, Д.В. К вопросу о системных проявлениях раннего ревматоидного артрита / Д.В. Бестаев, А.А. Конушкалиев // Фарматека. - 2021. - №13. – С. 23-30
10. Балабанова, Р. М. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012-2013 гг. / Р.М. Балабанова, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. - 2015. - №2. – С. 120-124.
11. Бекетова, Т. В. Опыт эффективного применения комбинированной анти-В-клеточной терапии ритуксимабом и белимумабом при рефрактерном гранулематозе с полиангиитом (Вегенера) с тяжелым поражением легких / М.Ю. Волков, Н.О. Никонорова, Т.М. Новоселова // Научно-практическая ревматология. - 2017. - №1. – С. 104-109.
12. Беневоленская, С.С. Комбинированная биологическая терапия белимумабом и ритуксимабом у пациента с болезнью Шегрена / Беневоленская, С.С., Королькова А.А., Мячикова В.Ю. // Терапия. - 2019. - № 8. - С. 140–150.
13. Бельская, Л. В. Биохимия слюны: методы исследования / Л.В. Бельская, Е.А. Сарф, В.К. Косенок // Омск: Омскбланкиздат. – 2015. – 70 с.
14. Белов, Б. С. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях / Б. С Белов, Р. М. Балабанова, С. Г. Манукян // Тез. Докладов междунар. конф. ревматологов. – Чимкент, 2006. – С. 17.
15. Бельская, Л.В. Вариации биохимического состава слюны человека в зависимости от региона проживания / Л.В. Бельская, А.И. Григорьев, С.П. Шалыгин // Вестник Нижневартковского государственного университета. - 2017. - №1. - С.61-68.
16. Бойко-Максимова, Г. И. Клинические аспекты кандидоза слизистой оболочки полости рта / Г.И. Бойко-Максимова, Л.И. Палий, В.А. Трофимук // Современная стоматология. - 2017. - №4 (69). – С. 37-40.
17. Боровский, Е. В. Биология полости рта / Е. В. Боровский, В. К. Леонтьев. – М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 394 с.
18. Быков, В. Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека / В. Л. Быков. – СПб.: Специальная Литература, 1998. – 248 с.

19. Вавилова, Т.П. Слюна. Аналитические возможности и перспективы. / Т.П. Вавилова, О.О. Янушевич, И.Г. Островская. // М.: Издательство БИНОМ. – 2014. – 29–34 с.

20. Варшавский, А. И. Диагностическое значение биопсии губных слюнных желёз при болезни Шегрена, хроническом паренхиматозном и интерстициальном сиалоадените / А. И. Варшавский, Т. А. Губернская, К. И. Панченко // Стоматология. – 1993. – № 4. – С. 36–39.

21. Варшавский, А. И. Сравнительные сонографические, рентгенологические и морфологические исследования слюнных желёз при синдроме Шегрена / А. И. Варшавский, К. И. Панченко, Т. А. Губернская, А. А. Варшавская // Терапевтический архив. – 1999. – №5. – С 61– 67.

22. Варшавская, А. А. Циркулирующие иммунные комплексы у больных синдромом Шегрена и неаутоиммунными заболеваниями слюнных желез / А. А. Варшавская, А. А. Баранов, О. А. Кричевская // Тез. V межд. конф. чел.-лиц. хирургов и стоматологов. – СПб., 2000. – С. 37–38.

23. Васильев В.И. Болезнь (синдром Шегрена). Российские клинические рекомендации / под редакцией Е. Л. Насонова. - М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017. - С. 228–239.

24. Васильев, В. И. Первичные онкогематологические заболевания, дебютирующие с поражения больших слюнных желез в ревматологической практике / В. И. Васильев, И. В. Гайдук, С. Г. Пальшина // Современная ревматология. — 2019. — Т. 13, № 1. — С. 44–51.

25. Вечеркина, Ж. В. Анализ этиопатогенеза дисбиоза в стоматологии (обзор литературы) / Ж.В. Вечеркина, Н.А. Шалимова, Н.В. Чиркова, А.Н. Морозов // ВНМТ. - 2020. - №3. – С. 11-19.

26. Волков, А. Н. Апробация тест-системы для одновременного ПЦР-анализа пяти пародонтопатогенных микроорганизмов в биологическом образце / А. Н. Волков // Медицина в Кузбассе. – 2014. – №4. – С. 14-18.

27. Галкина, О.П. Саливадиагностика у больных ювенильным ревматоидным артритом / О.П. Галкина, С.Г. Безруков, Н.Н. Каладзе // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2018. - № 2. – С. 24-28.

28. Гайдук, И. В. Изменения в слюнных железах у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Гайдук Игорь Викторович – М., 2005 – 211 с.

29. Гайдук, И.В. Болезнь/синдром Шегрена в сочетании с аутоиммунным поражением печени. 20-летнее наблюдение/ И.В. Гайдук, В.И. Васильев, Л.Р. Фахрисламова // Стоматология. – 2021. - № 6. – С. 108–114.

30. Гилева, О. Пародонтологические аспекты заболеваний слизистой оболочки полости рта: красный лишай / О. Гилева, С.Кошкин, Т. Либик // Пародонтология. – 2017. - № 3. – С. 9-14.

31. Гилева, О.С. Стоматологическое здоровье в критериях качества жизни / О.С. Гилева, Т.В. Либик, Е.В. Халилаева, Р.В. Подгорный и соавт. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – № 3. – С. 6–11.

32. Григорьев, И.В. Белковый состав смешанной слюны человека: механизмы психофизиологической регуляции / И.В.Григорьев, Е.А.Уланова, И.Д. Артамонов // Вестник РАМН. - 2004. - № 7. - С. 36-47.

33. Григорьев, С.С. Комплексная стоматологическая реабилитация больных с синдромом Шегрена (клинико-экспериментальное исследование): автореферат дисс... докт. мед. наук. – Екатеринбург. – 2011. – 43 с.

34. Гринин, В. М. Факторы, влияющие на поражаемость зубов кариесом и его осложнений у больных ревматоидным артритом / В. М. Гринин, А. А. Скворцова // Стоматология для всех. – 2011. – № 1. – С. 30–31.

35. Горобец, С. М. Ксеростомия. Современный взгляд на проблему/ Горобец С. М., Романенко И. Г., Бобкова С. А., Джерелей А. А. // ТМБВ. - 2019. - №2. – С. 83-89.

36. Гульнева, М. Ю. Микробиоценоз кишечника у пожилых пациентов с остеоартритом/ М.Ю. Гульнева, Э.В. Малафеева // Клиническая геронтология. - 2020. - №5-6. – С. 17-21.

37. Гурбанов, Т. В. Современный взгляд на хронические воспалительные и реактивно- дистрофические заболевания слюнных желез / Т.В. Гурбанов // Современная стоматология. - 2017. - №4 (69). – С. 2-7.

38. Джерелей, А.А. Динамика психосоматических состояний у пациентов с хирургической патологией в челюстнолицевой области во временном аспекте / А.А. Джерелей, И.Г. Романенко, Д.Ю. Крючков, С.М. Горобец // Крымский терапевтический журнал. –2018. – №3. – С. 28–33.

39. Денисов, А. Б. Слюнные железы. Слюна / А. Б. Денисов. – М.,2000.–246 с.

40. Денисов, А. Б. Типовые формы патологии слюнных желёз / А. Б. Денисов. – М., 1992. – 71 с.

41. Джанаев, Т.И. Микробиологический состав ротовой жидкости у больных ревматоидным артритом, сочетающимся с синдромом Шегрена / Т. И. Джанаев, М. В. Симонова, В. М. Гринин, В. Н. Царев // Кафедра. – 2008. – № 1. – С. 34–37.

42. Дроботько, Л. Н. Грибковые заболевания полости рта / Л.Н. Дроботько, Л.П. Кисельникова, А.Г. Седойкин // МС. - 2017. - №9. – С. 38-42.

43. Еловикова, Т.М. Сухой синдром (синдром Шегрена): проявления в полости рта: учебное пособие / Т.М. Еловикова, С.С. Григорьев. –Екатеринбург: Издательский дом "ТИРАЖ", 2018 – 168 с.

44. Есяян, М.С. Гигиена полости рта у пациентов с системной склеродермией /М.С. Есяян, Е.И. Селифанова // Медицинский алфавит. – 2019. - № 1. – С. 35-36.

45. Иванова, В. А. Сиалография и её разновидности / В.А. Иванова, И.А. Дегтев, С.Е. Орлова // МНИЖ. - 2021. - №7-2 (109). – С. 86-90.

46. Исаков, В. А. Герпесвирусная инфекция: Рекомендации для врачей / В. А. Исаков, С. Б. Рыбалкин, М. Г. Романцов. – СПб., 2006. – 96 с.

47. Калинин, С. Ю. Диагностика и лечение гипогонадизма у пациентов с проявлениями сиаладеноза: определение стероидных гормонов в слюне методом тандемной масс-спектрометрии / С.Ю. Калинин, В.В. Афанасьев, А.Н. Нижник, Д.А. Белов // Российский стоматологический журнал. - 2017. - №2. – С. 79-82.

48. Каргиева, З. Р. Слюнные железы, особенности их строения / З.Р. Каргиева, Г.Л. Оганесов // Вестник науки. - 2023. - №1 (58). – С. 301-304.

49. Костина, И.Н. Хирургическая биопсия как часть междисциплинарного подхода к диагностике синдрома Шегрена/ И.Н. Костина, А.С. Филатова // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева. - 2020. - № 2. - С. 87-93.

50. Комарова, К. В. Способ оценки секреторной функции слюнных желёз/ К.В. Комарова, Н.Н. Раткина, В.К. Поленичкин // Казанский мед.журнал. - 2013. - №2. – С. 245-246.

51. Коротько, Г.Ф. Секрция слюнных желез и элементы саливадиагностики / Г.Ф. Коротько. – М.: Издательский Дом «Академия Естествознания», 2006.–192 с.

52. Кочурова, Е.В. Диагностические возможности слюны. / Е.В. Кочурова, С.В. Козлов. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – №1. – С. 13–15.

53. Кокосадзе, Н.В. К вопросу о терминологии и принципах морфологической диагностики лимфопролиферативных процессов в слюнной железе / Н.В. Кокосадзе, Н.А. Пробатова, А.М. Ковригина // Клиническая онкогематология. -Фундаментальные исследования и клиническая практика. -2008. -Т. 1.- № 3.- С. 200-205.

54. Леус, П. А. Индикаторы стоматологического здоровья, на что они указывают? / П.А. Леус // Современная стоматология. - 2015. - №. - С. 4-7.

55. Леонтьев, В.К. Профилактика стоматологических заболеваний / В. К. Леонтьев, Г. Н. Пахомов. – М., 2006. –415 с.

56. Логвиненко, О. А. Применение ритуксимаба у больных с системными проявлениями болезни Шегрена / О.А. Логвиненко, В.И. Васильев, Т.Н. Сафонова // Научно-практическая ревматология. - 2014. - №6. – С. 615-623.

57. Лобейко, В. В. Возрастная характеристика иммунологических показателей слюны у взрослых людей/ В.В. Лобейко, А.К. Иорданишвили, М.Е. Малышев // Кубанский научный медицинский вестник. - 2015. - №1. – С.74-79.

58. Лавровская, Я. А. Кандидоз слизистой оболочки рта при дисбиотических изменениях / Я.А. Лавровская, И.Г. Романенко, О.М. Лавровская // Крымский терапевтический журнал. - 2017. - №3 (34). – С. 27-30.

59. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / под ред. В. А. Насоновой, Е.Л. Насонова. – М.: Литтерра, 2003. – 507 с.

60. Митронин, А.В. Биомаркеры слюны и протеомика: диагностические и клинические возможности будущего / А.В. Митронин, О.А, Хворостенко, Д.А. Останина, Ю.А. Митронин // Эндодонтия Today. – 2021. - № 3. – С. 171-174.

61. Мануйлова, Л. С. Клинико-морфологическая характеристика изменений сосудов при Болезни Шегрена: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.30 / Мануйлова Лидия Степановна. –М., 1992. – 24 с.

62. Матина, В. Н. Воспаление слюнных желез при системных заболеваниях. Вопросы терминологии / В. Н. Матина, А. А. Сакович // Тез. V межд. конф. чел.-лиц. хирургов и стоматологов. – Санкт-Петербург, 2000. – С. 86–87.

63. Мазуров, В.И. Клиническая ревматология. Руководство для врачей / Мазуров В.И. - Издательство: Фолтант, Санкт-Петербург, 2005. – 520 с.

64. Микаелян, Н.П. Биохимия ротовой жидкости в норме и при патологии. Учебно-методическое пособие. Под редакцией А.В. Шестопалова / Микаелян Н.П., Комаров О.С., Давыдов В.В. – Москва, 2017. – С. 15– 19.

65. Никитина, Н.В. Клинико-иммунологическая диагностика поражения слюнных желез при ревматоидном артрите / Н.В. Никитина, А.В. Александров, И.Ю. Алехина // Современные проблемы науки и образования. – 2019.– № 3. – С. 170.

66. Оболенский, В.Н. Хроническая рана: обзор современных методов лечения / В.Н. Оболенский // Русский Медицинский Журнал. – 2013. - №5. - С. 282.

67. Орлова, С. Е. Сиалометрия как способ диагностики ксеростомии и оценки секреторной функции (обзорная статья) / С.Е. Орлова, В.А. Иванова, И.А. Дегтев // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2021. - №4. – С. 52-57.

68. Орехов, С.Н. Причины нарушения секреции слюнных желез и способы лечения / С.Н. Орехов, С.В. Матвеев, А.Э. Каракян, Э.З. Ибрагимова // Scientific review medical sciences. – 2017. - № 4. – С. 58-64.

69. Павлова, М. Л. Дифференциальная диагностика различных форм ксеростомии. Варианты лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / М. Л. Павлова. – М., 2001. – 21 с.

70. Перминова, И. С. Морфофункциональная характеристика малых слюнных желез человека при синдроме Шегрена / И. С. Перминова // Стоматология. –1981. –Т. 60. - № 3. – С. 9–11.

71. Перминова, И. С. Клинико-морфологическая характеристика слюнных желез при болезни Шегрена: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21; 14.00.23 / И. С. Перминова. – М., 1983. – 16 с.

72. Петрович, Ю. А. Гематосаливарный барьер / Ю. А. Петрович, Р. П. Подорожная, С. М. Киченко // Российский стоматологический журнал. – 2004. – № 4. – С. 39–45.

73. Полянская, Л. Н. Особенности проявлений ВИЧ-инфекции в полости рта / Л.Н. Полянская // Современная стоматология. - 2017. - №1 (66). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-proyavleniy-vich-infektsii-v-polosti-rta> (дата обращения: 11.01.2025).

74. Позднякова, А. А. Особенности диагностики, клинических проявлений и коррекция ксеростомического синдрома у пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта: дис. ... канд. мед. наук / А. А. Позднякова. – Пермь, 2014. – 196 с.

75. Пожарицкая, М. М. Роль слюны в физиологии и развитии патологического процесса в твёрдых и мягких тканях полости рта. Ксеростомия / М. М. Пожарицкая. – М.: ВУНМЦ, 2001. – 47 с.

76. Пожарицкая, М.М. Морфология слюнных желез при болезни Шегрена /Истоки и перспективы отечественной сиалологии. В поле зрения - Средний Урал: Материалы юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию со дня рождения заслуженного работника

высшей школы Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Ронь Галины Ивановны // Пожарицкая М.М., Симакова Т.Г., Ергешева Е.В. - М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2018. - С. 129-131.

77. Пожарицкая, М.М. Возрастные изменения секреции слюны у здоровых лиц // Итоги и перспективы отечественной сиалологии: Материалы юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию со дня рождения президента Ассоциации сиалологов России, доктора медицинских наук, профессора Афанасьева В.В. / Пожарицкая М.М., Симакова Т.Г., Абальмасов Д.В. – М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2016. – С. 211–214.

78. Рабинович, И. М. Роль малых слюнных желёз в патологии слизистой оболочки полости рта (аспекты патогенеза, диагностики, терапии и профилактики: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.21 / И. М. Рабинович. – М., 1991. – 47 с.

79. Рабинович, И. М. Оценка мукозального иммунитета у пациентов с дисбактериозом слизистой оболочки рта до и после применения комплексного лечения / О. Ф.Рабинович, А. Д.Островский, Е. С.Абрамова, А. С. Будихина // Иммунология. - 2013. - №2. – С. 91-94.

80. Раденска-Лоповок, С. Г. Оценка морфологической активности болезни Шегрена по биоптатам малых слюнных желез / С.Г. Раденска-Лоповок, М.С. Каранова, А.С. Занозин //Архив патологии -2023. - №1. – С. 5-9.

81. Раимкулова, Ч.А. Саливодиagnostика: Прошлое, настоящее, будущее/ Ч.А. Раимкулова, С. Д. Аронбаев, Д. М. Аронбаев // Universum: химия и биология. - 2023. - №1-2 (103). – С. 27-37.

82. Рехтина, И. Г. Фатальные осложнения иммуносупрессивной терапии у реципиента почечного трансплантата / И. Г. Рехтина, Л. С. Бирюкова // Тер. архив. – 2008. – № 7. – С. 62–64.

83. Рогаткина, Т. Ф. Болезнь шёгрена. Проблема ранней диагностики и актуальность своевременного лечения/ Т. Ф. Рогаткина, А. С. Чернов, Н. А. Фофанова, Е. В. Папичев // Лекарственный вестник. - 2016. - № 3 (63). – С. 18-24.

84. Родионова, Е. Б. Роль биопсии слюнных желез в диагностике системных заболеваний и их лимфопролиферативных осложнений / Е.Б. Родионова // Российский стоматологический журнал. - 2017.- №4. – С. 218-224.

85. Ромачева, И. Ф. Заболевания и повреждения слюнных желез / И. Ф. Ромачева, Л. А. Юдин, В. В. Афанасьев, А. Н. Морозов – М.: Медицина, 1987. – 240 с.

86. Романенко, И. Роль орального дисбиоза в развитии заболеваний полости рта / И. Романенко, Н. Чепурова // Эндодонтия Today. – 2016. - №2. – С. 66-71.

87. Ронь, Г. И. Слюна как объект клинических биохимических исследований: // Истоки и перспективы отечественной сиалологии. В поле зрения – Средний Урал: Материалы юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию со дня рождения заслуженного работника высшей школы Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Ронь Галины Ивановны / Каминская Л.А. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2018. – С. 106–108.

88. Рыбалов, О.В. Дифференциальная диагностика хронических паротитов и болезни Шегрена по результатам сиалогграфии / О.В. Рыбалов, И.А. Короленко, П.И. Яценко // Актуальные проблемы стоматологии детского возраста. – 2016. – С.139-40.

89.Серазетдинова, А. Р. Характеристика изменений слизистой оболочки полости рта больных хроническим миелолейкозом на фоне приема иматиниба / В. П. Кириллова, Д. А.Трунин, Т. А. Федорина // Российский стоматологический журнал. - 2016. - №1. - С. 32-35.

90. Севбитов, А. В. Болезнь и синдром Шегрена, возможности диагностики в условиях стоматологической поликлиники / А. В. Севбитов, Е. И. Селифанова, М. В. Симонова, В. В. Платонова // Dental Forum. – 2014. – № 3. – С. 42–44.

91. Селифанова, Е. И. Одонтогенная инфекция и дисбактериоз полости рта при синдроме и болезни Шегрена / Е. И. Селифанова // Dental Forum. – 2009. – № 2. – С. 61–65.

92. Селифанова, Е. И. Диагностика болезни и синдрома Шегрена в условиях стоматологической поликлиники / Е. И. Селифанова, М. В. Симонова, С. Н. Разумова, В. С. Булгаков // Российский стоматологический журнал. – 2016. – Т. 20, № 4. – С. 218–221.

93. Селифанова, Е. И. Показатели местного иммунитета околоушной слюнной железы у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена / Е. И. Селифанова, Т. Б. Сульtimiова, С. И. Глухова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 2. – С. 53–58.

94. Селифанова, Е. И. Патологические процессы периодонта и пародонта и их роль при ревматических заболеваниях: перспективное направление междисциплинарных исследований / Е. И. Селифанова, Т. В. Бекетова // Эндодонтия today. – 2018. – № 4. – С. 70–72.

95. Селифанова, Е. И. Стоматологический статус пациентов с системной склеродермией / Е. И. Селифанова, М. К. Макеева, А. Ю. Туркина, М. С. Есаян // Стоматология. – 2019. – № 3. – С. 104–108.

96. Селифанова, Е. И. Вторичный синдром Шегрена у пациентов с системной склеродермией / Е. И. Селифанова, М. С. Есаян // Медицинский алфавит. – 2019. – № 23. – С. 37–39.

97. Селифанова, Е. И. Сниженное слюноотделение при синдроме Шегрена. Причины и последствия / Е. И. Селифанова, М. В. Симонова // Sciences of Europe (Praha). – 2016. – № 3-1 (3). – С. 29–31.

98. Селифанова, Е.И. Лечение слюнных желез при Болезни и Синдроме Шегрена / Е.И. Селифанова, М.В. Симонова, В.В. Платонова, А.В. Севбитов // Dental Forum. – 2014. - № 4. - С.88-89.

99. Симонова, М.В. Контрастная сиалогграфия в диагностике malt-лимфом у пациентов с болезнью Шегрена/ Б.В. Митриков, А.М. Панин, И.В. Гайдук, М.Г. Панин // Современные наукоемкие технологии. – 2008. – № 5. – С. 32-33.

100. Симонова, М. В. Болезнь и синдром Шегрена: клиника, диагностика, лечение поражения слюнных желез и полости рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. В. Симонова. – М., 1982. – 24 с.

101. Симонова, М. В. Поражение слюнных желез при синдроме и болезни Шёгрена. Диагноз. Дифференциальный диагноз: практические рекомендации для врачей-стоматологов / М. В. Симонова, С. Г. Раденска-Лоповок; под ред. В. А. Насоновой; Науч.-исслед. ин-т ревматологии Российской акад. мед. наук. — Москва: [б. и.], 2010. — 153 с.

102. Сокол, Е. В. Клинико - лабораторная характеристика IGG4-Связанного Заболевания и алгоритм его диагностики / Е. В. Сокол, В. И. Васильев, С. Г. Пальшина, Е. И. Селифанова // Терапевтический архив. - 2019. - №5. – С. 40-48.

103. Славаков, Д. С. Синдром Шегрена / Д. С. Славаков, В. В. Скворцов, Н. А. Пролейская, Е. И. Калинин // Медицинская сестра. - 2017. - №4. – С. 37-41.

103. Сафонова, Т. Н. Синдром Шегрена: Руководство для врачей / Сафонова Т. Н., Васильев В. И., Лихванцева В. Г. – М.: Издательство Московского государственного университета, 2013. - 600 с.

104. Сукманский, О.И. Аквапорины. Стоматологические аспекты / О.И. Сукманский, И.О. Сукманский // Вісник стоматології. – 2011. – №1. – С. 99-103.

105. Торгашина, А. В. Значение ультразвукового исследования слюнных желез при болезни шегрена / А.В. Торгашина // Научно-практическая ревматология. - 2021. - №4. – С. 442-449.

106. Торгашина, А.В. Современный взгляд на лечение болезни Шегрена/ А.В. Торгашина // Фарматека – 2020.- №13. – С.-126-131.

107. Турлак, И.В. Слюна - основные направления исследования ее свойств / И.В. Турлак // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 4.

108. Фасхутдинов, Д. К. Клинико-лабораторное обоснование применения иммуномодулятора полиоксидония в комплексном лечении хронического неспецифического сиаладенита: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21; 03.00.07 / Д. К. Фасхутдинов. - Москва, 2017. – 145 с.

109. Фахрисламова, Л. Р. Хронические воспалительные заболевания слюнных желёз: клиника, диагностика, профилактика, лечение в комплексе с психологическим воздействием: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Л. Р. Фахрисламова. – М., 2003. – 138 с.

110. Фоломеева, О. М. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США / О.М. Фоломеева, Е.А. Галушко, Ш.Ф. Эрдес Гу // Научно-практическая ревматология. - 2008. - №4. – С. 4-13.

111 Хетагуров, В.В. Использование гелеобразного заменителя слюны при ортопедическом лечении больных с ксеростомией / В.В. Хетагуров // Панорама ортопедической стоматологии. – 2001. – №4. – С. 25–29.

112. Царев, В. Н. Микробиология, вирусология, иммунология полости рта: учебник / под ред. В. Н. Царева. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 720 с.

113. Чальцев, Б.Д. Характеристика клинических, лабораторных и иммунологических проявлений у пациентов с болезнью Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами / Б.Д. Чальцев, В.И. Васильев, С.Г. Пальшина // Современная ревматология. – 2020. - №4. – С. 50-59.

116. Щипский, А. В. Цифровая сиалогграфия как источник прецизионной информации о состоянии слюнных желез и основа для планирования хирургического лечения / А.В. Щипский, В.В. Афанасьев // Вісник проблем біології і медицини. - 2014. - №2. – С. 248-254.

117. Щипский, А. В. Диагностика хронических заболеваний слюнных желез с помощью дифференциально-диагностического алгоритма / А. В. Щипский, В. В. Афанасьев. – М.: ГОУ ВУНМЦМЗ РФ, 2001. – 159 с.

118. Щипский, А.В. Сиалология через призму прецизионной цифровой сиалогграфии / А.В. Щипский, П.Н. Мухин, М.М. Калиматова // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2020. - №. 2. – С. 67-78.

119. Щипский, А.В. Сиалогграфия / А.В. Щипский // Дентальная имплантология и хирургия. – 2017. - № 2. – С. 74-8.

120. Юдин, Л. А. Лучевая диагностика заболеваний слюнных желёз / Л. А. Юдин, С. А. Кондрашин. – М.: ВИДАР, 1995. – 118 с.

121. Юй, Р. И. Разработка способа неинвазивной цитологической диагностики и мониторинга хронического паренхиматозного сиаладенита в период

обострения / Р.И. Юй, У.Р. Мирзакулова, Д.С. Тянь // Вестник КазНМУ. - 2017. - №4. – С. 146-151.

122. Юдин, Л. А. Функциональное состояние слюнных желез при синдроме Сьегрена / Л. А. Юдин, И. Ф. Ромачева, Т. С. Сверчкова // Клини. Мед. – 1973. – № 9. – С. 127–133.

123. Якимчук, К. С. Выявление маркёров инфицирования вирусами гепатитов В, С, Е, G, Эпштейн – Барр и герпеса типа 6 у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.15 / К. С. Якимчук. – М., 2001. – 22 с.

124. Atyeo, N. Salivary Glands and Viral Pathogenesis / Atyeo N., Maldonado J.O., Warner B.M., Chiorini J.A. // J Dent Res. – 2024. - Vol. 103(3). – P. 227-234.

125. Andonopoulos, A.P. Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus / A.P. Andonopoulos, F.N.Skopouli, G.S.Dimou, A.A. Drosos // J Rheumatol. – 1990. – Vol. 17 (2). – P. 201-4.

126. Adamson, T.C. Immunohistologic analysis of lymphoid infiltrates in primary Sjogren's syndrome using monoclonal antibodies / Adamson T.C., Fox R.I., Frisman D.M. // J Immunol. - 1983. - Vol. 130(1). – P. 203-8.

127. Barile-Fabris, L. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus / L. Barile-Fabris, R. Ariza-Andraca, L. Olguin-Ortega // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 64, № 4. – P. 620–625.

128. Barbosa, E.C. Oral manifestations and histopathology of minor salivary gland from patients with Sjögren's Syndrome and its diagnosis in a public health system / Barbosa E.C., Jéssica Bruna Corrêa Lindoso // Rev Bras Odontol. - 2016 – Vol. 73 (4). – P. 297–304.

129. Bodeutsch, C. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome / Bodeutsch C., de Wilde P.C., Kater L., Hené R.J. // Neth J Med. – 1992. – Vol. 40 (3-4). – P. 148-57.

130. Billings, M. Comparative analysis of the 2016 ACR-EULAR and the 2002 AECG classification criteria for Sjögren's syndrome: Findings from the NIH cohort / M.

Billings, M.Amin Hadavand, I.Alevizos // *Oral Dis.* – 2018. – Vol. 24 (1-2). – P. 184-190.

131. Boscali, A. Sicca syndrom and hepatitis C virus infection: a Gougerot-Sjogren pseudo-syndrom? / A. Boscali, P. Y. Hatron, V. Canva-Delcambe // *Rev. Med. Intern.* – 1996. – Vol. 17, № 5. – P. 375–380.

132. Bloch, R. J. Sjogren's syndrome: a clinical, pathological and serological study, of sixty – two cases / R. J. Bloch, W. W. Buchanan, M. J. Wohl // *Medicine (Baltimore).* – 1965. – Vol. 44. –P. 187–231.

133. Bologna, S.B. Distinct Salivary Gland Features in Sjögren's Syndrome and Lupus Erythematosus Sialadenite / Bologna S.B., Cavalcante W.S., Florezi G.P. // *Am J Dermatopathol.* – 2020. – Vol, 42(6). – P. 407-413.

134. Brosky, M.E. The role of saliva in oral health: strategies for prevention and management of xerostomia / Brosky M.E. // *J Support Oncol.* 2007. – Vol. 5 (5). – P. 215-25.

135. Berman, N. Risk factors for caries development in primary Sjogren syndrome / Berman N., Vivino F., Baker J., Dunham J., Pinto A. // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* – 2019. – Vol. 128 (2). – P. 117-122.

136. Bukhari, A. F. Conservative management of chronic suppurative parotitis in patients with sjögren syndrome: a case series / Bukhari A.F., Bugshan A.S., Papas A., Desai B. // *Am J Case Rep.* – 2021. – Vol, 19.

137. Cantini, F. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis / Cantini F., Niccoli L., Nannini C., Cassarà E. // *Semin Arthritis Rheum.* – 2017. – Vol. 47 (2). – P. 183-192.

138. Cañete, J.D. Biologic therapy in rheumatoid arthritis / Cañete J.D., Pablos J.L. // *Curr Top Med Chem.* – 2013. – Vol. 13(6). – P. 752-9.

139. Casciola-Rosen, L.A. Autoantigens targerted in Systemic Lupus Erythematosus are clustered in two populations of suffice structures on apoptotic on keratinocytas / L. A. Casciola-Rosen, G. Anhalt, A. Rosen // *J. Exp. Med.* – 1994. – Vol. 179. –P. 1317–1330.

140. Carrozzo, M. Oral manifestations of hepatitis C virus infection / Carrozzo M., Scally K. // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 28. – P. 7534-43.
141. Chisholm, D.M. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease / Chisholm D.M., Mason D.K. // *J. Clin Pathol.* – 1968. – Vol. 21 (5). – P. 656-60.
142. Sjögren's syndrome--newer aspects of research, diagnosis, and therapy // *Ann Intern Med.* – 1971. – Vol. 75 (6). – P. 937-50.
143. Delli, K. Salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome / Delli K., Vissink A., Spijkervet F.K. // *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* – 2014. - Vol. 26 (1). – P. 23-33.
144. Dimitrijevic Carlsson, A. Unstimulated Parotid Saliva Sampling in Juvenile Idiopathic Arthritis and Healthy Controls: A Proof-of-Concept Study on Biomarkers / Dimitrijevic Carlsson A., Ghafouri B., Starkhammar Johansson C. // *Diagnostics (Basel)*. – 2020. - Vol. 10 (4). – P. 251.
145. de Molon, R.S. Linkage of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence and Potential Biological Interactions / de Molon R.S., Rossa C. Jr, Thurlings R.M. // *Int J Mol Sci.* 2019. - Vol. 20 (18). – P. 4541.
146. Daniels, T.E. Is sialography effective in diagnosing the salivary component of Sjögren's syndrome? / Daniels T.E., Benn D.K. // *Adv Dent Res.* – 1996. – Vol. 10 (1). – P. 25-8.
147. Dawson, L.J. Sjögren's syndrome-time for a new approach / Dawson L.J., Smith P.M., Moots R.J. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2000. – Vol. 39 (3). – P. 234-7.
148. Deng, C. A Glimpse Into the Microbiome of Sjögren's Syndrome / Deng C., Xiao Q., Fei Y. // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13.
149. De Oliveira, M.A. Primary Sjögren syndrome in a 2-year-old patient: role of the dentist in diagnosis and dental management with a 6-year follow-up / De Oliveira M.A., De Rezende N.P., Maia C.M. // *Int J Paediatr Dent.* – 2011. – Vol. 21 (6). – P. 471-5.
150. Dijkstra, P.F. Classification and differential diagnosis of sialographic characteristics in Sjögren syndrome / P.F. Dijkstra // *Semin Arthritis Rheum.* – 1980. – Vol. 10 (1). – P. 10-7.

151. Fisher, B. A. Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome / B. A. Fisher, R. Jonsson, T. Daniels // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – № 76 (7). – P. 1161–1168.

152. Felson, D.T. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials / Felson D.T., Smolen J.S., Wells G., Zhang B. // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol. 70 (3). – P. 404-13.

153 Flipo, R.M. Labial salivary gland biopsy assessment in rheumatoid vasculitis / Flipo R.M., Janin A., Hachulla E., Houvenagel E. // *Ann Rheum Dis.* – 1994. – Vol. 53 (10). – P. 648-52.

154. Fox, R.I. Sjögren's syndrome: mechanisms of pathogenesis involve interaction of immune and neurosecretory systems / Fox R.I., Stern M. // *Scand J Rheumatol Suppl.* – 2002. – Vol. 116. – P. 3-13.

155. Franceschini, F. The 2016 classification criteria for primary Sjogren's syndrome: what's new? / F. Franceschini, I.Cavazzana, L.Andreoli // *BMC Med.* – 2017. – Vol. 15. – P. 69

156. Fox, P.C. Cytokine expression in human labial minor salivary gland epithelial cells in health and disease / Fox P.C., Brennan M., Di Sun P. // *Arch Oral Biol.* – 1999. – Vol. 44. – P. 49-52.

157. García-Carrasco, M. Serologic features of primary Sjögren's syndrome: clinical and prognostic correlation / García-Carrasco M., Mendoza-Pinto C., Jiménez-Hernández C. // *Int J Clin Rheumtol.* – 2012. - Vol. 7(6). – P. 651-659.

158. Gentric-Tilly, A. Syndrome de Gougerot-Sjögren du sujet âgé [Sjögren's syndrome in the elderly] / Gentric-Tilly A. // *Ann Med Interne (Paris).* – 2002. – Vol, 153(6). – P. 378-82.

159. Gianordoli, A.P.E. Prevalence of Sjögren's syndrome according to 2016 ACR-EULAR classification criteria in patients with systemic lupus erythematosus / Gianordoli A.P.E., Laguardia R.V.R.B., Santos M.C.F.S. // *Adv Rheumatol.* – 2023. – Vol. 63 (1). – P. 11.

160. George, C.T. The Potential Utility of Salivary and Tear Proteomics to Discriminate Sjögren's Disease from Non-Sjögren's Sicca / George C.T., Kurien B.T., Scofield R.H. // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24 (24). – P. 17497.

161. Graham, K.L. Sources of autoantigens in systemic lupus erythematosus / Graham K.L., Utz P.J. // *Curr Opin Rheumatol.* – 2005. – Vol. 17 (5). – P. 513-7.

162. Goules, A.V. Primary Sjögren's syndrome: Clinical phenotypes, outcome and the development of biomarkers / A.V. Goules, A.G.Tziofas // *Autoimmun Rev.* - 2016. – Vol.15. – P. 695–703.

163. Goules, A.V. Insight into pathogenesis of Sjögren's syndrome: Dissection on autoimmune infiltrates and epithelial cells / Goules A.V., Kapsogeorgou E.K., Tziofas A.G. // *Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 182. – P. 30–40.

164. González, D.A. Hyposalivation and periodontal disease as oral non-articular characteristics in rheumatoid arthritis / González D.A., Bianchi M.L., Armada M. // *Clin Rheumatol.* – 2024. – Vol. 43 (1). – P. 95-102.

165. Hussein, A. Secondary Sjögren's syndrome in a rheumatoid arthritis patient: A case report and review of literature / Hussein A., Gareeballah A., Hamd Z.Y. // *Radiol Case Rep.* – 2024. – Vol. 19 (11). – P. 5513-5518.

166. Hansen, A. B - cells in Sjogren's syndrome: indications for disturbed selection in ectopic lymphoid tissue / Hansen A., Lipsky P.E., Dorner T. // *Arthritis Research & Therapy.* – 2007. – Vol. 9. – P. 218–230.

167. Hügle, T. Biologika und Infekte in der Rheumatologie [Biologics and infections in rheumatic diseases] / Hügle T., Daikeler T., Tyndall A. // *Ther Umsch.* – 2014. – Vol. 71 (1). – P. 45-53.

168. Ike, R.W. Bedside labial salivary gland biopsy (LSGBx: Lip biopsy): An update for rheumatologists / Ike R.W., McCoy S.S. // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2023. – Vol. 37 (1).

169. Jonsson, R. Current concepts on Sjögren's syndrome - classification criteria and biomarkers / Jonsson R., Brokstad K.A., Jonsson M.V. // *Eur J Oral Sci.* – 2018. – Vol. 126. – P. 37-48.

170. Jonsson, R. The complexity of Sjögren's syndrome: novel aspects on pathogenesis / Jonsson R., Vogelsang P., Volchenkov R., Espinosa A. // *Immunol Lett.* – 2011. – Vol. 141 (1). – P. 1-9.
171. Kalk, W.W. Oral and ocular manifestations in Sjögren's syndrome / Kalk W.W., Mansour K., Vissink A. // *J Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29 (5). – P. 924-30.
172. Kalk, W.W. Parotid sialography for diagnosing Sjögren syndrome / Kalk W.W., Vissink A., Spijkervet F.K. // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2002. – Vol. 94 (1). – P. 131-7.
173. Kandula, S. Sialography: a pictorial review / Kandula S., Nagi R., Nagaraju R. // *Oral Radiol.* – 2023. – Vol. 39(2). – P. 225-234.
174. Katsani, K.R. Saliva proteomics updates in biomedicine / Katsani K.R., Sakellari D. // *J Biol Res (Thessalon).* – 2019. – Vol. 26. – P. 17.
175. Konstantia, Psianou Clinical and immunological parameters of Sjögren's syndrome / Konstantia Psianou, Ioannis Panagoulas, Anastasios D. Papanastasiou // *Autoimmunity Reviews.* – 2018. - Vol. 17, № 10. – P. 1053-1064
176. Longhino, S. Sjögren's syndrome: one year in review 2023 / Longhino S., Chatzis L.G., Dal Pozzolo R. // *Clin Exp Rheumatol.* – 2023. – Vol. 41 (12). – P. 2343-2356.
177. Li, J. Possible Role of Staphylococcal Enterotoxin B in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases / Li J., Yang J., Lu Y.W., Wu S. // *Viral Immunol.* – 2015. – Vol. 28 (7). – P. 354-9.
178. Lee, A.Y.S. Phases and Natural History of Sjögren's Disease: A New Model for an Old Disease? / A.Y.S. Lee, J.J.Wang, T.P.Gordon // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2023. – Vol. 75 (7). – P. 1580-1587.
179. Lin, D.F. Clinical and prognostic characteristics of 573 cases of primary Sjögren's syndrome / D.F. Lin, S.M. Yan, Y. Zhao // *Chin Med J (Engl).* – 2010. – Vol. 123 (22). – P. 3252-7.
180. Maciel, G. Prevalence of Primary Sjögren's Syndrome in a US Population-Based Cohort / G. Maciel, C.S. Crowson, E.L. Matteson // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2017. – Vol. 69 (10). – P. 1612-1616.

181. Mariette, X. Primary Sjögren's Syndrome / X. Mariette // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 378. – P. 931–939.
182. Martin-Piedra, M. A. Effectiveness of a recent topical sialogogue in the management of drug-induced xerostomia / M.A. Martin-Piedra, A. Aguilar-Salvatiera, D. Herrera, G. Gomez-Moreno // *J. Clin. Exp. Dent.* – 2011. – Vol. 3 (4). – P. 268–273.
183. Marx, R. R. A Prospective Study Comparing Incisional Labial to Incisional Parotid Biopsies in the Detection and Confirmation of Sarcoidosis, Sjogren's Disease, Sialosis and Lymphoma / R. R. Marx, K. S. Hartman, K. V. Rethman // *The Journal of Rheumatology.* – 1988. – Vol. 15, № 4. – P. 621–629.
184. Mathews, S.A. Oral manifestations of Sjögren's syndrome / S.A. Mathews, B.T. Kurien, R.H. Scofield // *J. Dent Res.* – 2008. – Vol. 87 (4). – P. 308-18.
185. Martha Svan Ginkel, M.S. Imaging in Primary Sjögren's Syndrome / M.S. Martha Svan Ginkel, A.W.J.M.Glaudemans, B.van der Vegt // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9 (8). – P. 2492.
186. Marie, I. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis / I. Marie, E. Hachulla, P. Cherin // *Arthr. Rheum.* – 2005. – Vol. 53, № 2. – P. 155–165.
187. Martin, L. Sulfasalazine in severe rheumatoid arthritis: a study to assess potential correlates of efficacy and toxicity / L. Martin, D. S. Sitar, I. M. Chalmers // *J. Rheumatol.* – 1985. – Vol. 12, № 2. – P. 270–273.
188. Manganelli, P. Apoptosis and Sjögren syndrome / P. Manganelli, P. Fietta // *Semin Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 33(1). – P. 49-65.
189. Mihai, A. The Spectrum of Extraglandular Manifestations in Primary Sjögren's Syndrome / A. Mihai, C. Caruntu, C. Jurcut, F.C. Blajut // *J Pers Med.* – 2023. – Vol. 13 (6). – P. 961.
190. Mignogna, M.D. Sjögren's syndrome: the diagnostic potential of early oral manifestations preceding hyposalivation/xerostomia / M.D. Mignogna, S.Fedele, L. Lo Russo // *J Oral Pathol Med.* – 2005. – Vol. 34 (1). – P. 1-6.
191. Mountz, J. D. Autoimmune disease. A problem of defective apoptosis / J. D. Mountz // *Arthritis Rheum.* – 1994. – Vol. 37. – P. 1415–1420.

192. Nanau, R. M. Safety of anti-tumor necrosis factor therapies in arthritis patients / R. M. Nanau, M. G. Neuman // *Journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. – 2014. – Vol. 17, № 3. – P. 324–361.
193. Norgaard, T. Structure of minor salivary glands in sequential biopsies from patients with Sjogren's syndrome. A morphometrical study / T. Norgaard // *Clinical Rheumatology*. – 1995. – Vol. 14, № 1. – P. 20–21.
194. Ohyama, K. Saliva as a potential tool for diagnosis of dry mouth including Sjögren's syndrome / K. Ohyama, M. Moriyama, J.N. Hayashida // *Oral Dis*. – 2015. – Vol. 21 (2). – P. 224-31.
195. Ogawa, N. Apoptosis and autoimmunity / N. Ogawa, H. Dang, N. Talal // *J. Autoimmuniti*. – 1995. – Vol. 8. – P. 1–19.
196. Pedersen, A.M.L. Salivary secretion in health and disease / Pedersen A.M.L., Sørensen C.E., Proctor G.B. // *J Oral Rehabil*. – 2018. – Vol. 45 (9). – P. 730-746.
197. Palamar, M. Bilateral Lacrimal Gland Lymphoma in Sjögren Syndrome / Palamar M., Ozsan N., Sahin F. // *Case Rep Ophthalmol Med*. - 2016. – Vol. 21.
198. Parisi, D. Current State of Knowledge on Primary Sjögren's Syndrome, an Autoimmune Exocrinopathy / D. Parisi, C. Chivasso, J. Perret, M.S. Soyfoo // *J. Clin Med*. – 2020. – Vol. 9 (7). – P. 2299.
199. Paschides, C. A. Evaluation of tear break - up time, Shirmers - 1 test and rose bengal staining as confirmatory tests for keratoconjunctivitis sicca / C. A. Paschides, G. Kitsios, K. X. Karakostas // *Clin. Exp. Rheumatol*. – 1989. – Vol. 7. – P. 155–157.
200. Pertovaara, M. Clinical follow up study of 87 patients with sicca symptoms (dryness of eyes or mouth, or both) / M. Pertovaara, M. Korpela, H. Uusitalo // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 1999. – Vol. 58, № 7. – P. 423 – 427.
201. Pedersen, A.M.L. Salivary secretion in health and disease / A.M.L Pedersen., C.E. Sørensen, G.B. Proctor, G.H. Carpenter // *J Oral Rehabil*. – 2018. – Vol. 45 (9). – P. 730-746.
202. Pellegrini, M. Current Salivary Glands Biopsy Techniques: A Comprehensive Review / M. Pellegrini, F. Pulicari, P. Zampetti, A. Scribante // *Healthcare (Basel)*. – 2022. – Vol. 10 (8). – P. 1537.

203. Polastri, F. Il ruolo della biopsia delle ghiandole salivari minori nella diagnosi della sindrome di Sjögren [The role of biopsy of the minor salivary glands in the diagnosis of Sjögren's syndrome] / F. Polastri, A. Notarantonio, G. Pancotti, N. Dogliani // *Minerva Stomatol.* – 1992. – Vol. 41 (9). – P. 401-7.
204. Quan, L. The 100 top-cited studies in systemic lupus erythematosus: A bibliometric analysis / L. Quan, J. Dai, Y. Luo, L. Wang // *Hum Vaccin Immunother.* – 2024. – Vol. 20 (1).
205. Rauch, S. Die Speicheldrüsen des Menschen / S. Rauch. – Stuttgart: Gorg. Thieme Verlag. – 1959. – 497 p.
206. Radner, H. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review / H. Radner, T. Neogi, J.S. Smolen, D. Aletaha // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73 (1). – P. 114-23.
207. Rusthen, S. Dysbiotic salivary microbiota in dry mouth and primary Sjögren's syndrome patients / S. Rusthen, A.K. Kristoffersen, A. Young, H.K. Galtung // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14 (6).
208. Ramos-Casals, M. Systemic involvement in primary Sjögren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry) / M. Ramos-Casals, P. Brito-Zeron, R. Solans // *Rheumatology (Oxford).* – 2014. – Vol. 53. – P. 321–31.
209. Sandhya, P. Update on Pathogenesis of Sjögren's Syndrome / P. Sandhya, B.T. Kurien, D. Danda, R.H. Scofield // *Curr Rheumatol Rev.* - 2017. – Vol. 13 (1). – P. 5-22.
210. Segal, A. Salivary diagnostics: enhancing disease detection and making medicine better / A. Segal, D.T. Wong // *Eur J Dent Educ.* - 2008. – Vol. 12 (1). – P. 22-9.
211. Sebastian, A. Classification criteria for secondary Sjögren's syndrome. Current state of knowledge / A. Sebastian // *Reumatologia.* - 2019. – Vol. 57 (5). – P. 277–280.

212. Sfrisco, P. Serum and salivary neopterin and interferon-gamma in primary Sjögren's syndrome. Correlation with clinical, laboratory and histopathological Features / P. Sfrisco, P. Ostuni, C. Botsios // *Scand. J. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 32. – P. 74–78.

213. Scott, C. A. Chronic lymphocytic sialadenitis in HCV- related chronic disease: comparison of Sjogren's syndrome / C.A. Scott, C. Avellini, L. Desinan // *Histopathology.* – 1997. – Vol. 30. – P. 41–48.

214. Shiboski, C. H. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts / C. H. Shiboski, S. C. Shiboski, R. Seror // *Arthritis Rheumatol.* – 2017. – Vol. 69 (1). – P. 35–45.

215. Skopouli, F. N. D. Association of mast cells with fibrosis and fatty infiltration in the minor salivary glands of patients with Sjogren's syndrome / F. N. D, Skopouli, L. Li, D. Bomnba // *Clin. and Exp. Rheumatology.* – 1998. – Vol. 16. – P. 63–65.

216. Socransky, S.S. Subgingival microbial profiles in refractory periodontal disease / S.S. Socransky, C.Smith, A.D. Haffajee // *J Clin Periodontol.* – 2002. – Vol. 29 (3). – P. 260-8.

217. Syrjanen, S. Salivary glands in rheumatoid arthritis / S. Syrjanen. – Helsinki, 1982. – 77 p.

218. Scofield, A.K. Relation of sensory peripheral neuropathy in Sjögren syndrome to anti-Ro/SSA / A.K.Scofield, L.Radfar, J.A.Ice, E.Vista // *J Clin Rheumatol.* – 2012. – Vol. 18 (6). – P. 290-3.

219. Stringer, A. M. Chemotherapy-induced modifications to gastrointestinal microflora: evidence and implications of change / A. M. Stringer, R. J. Gibson, J. M. Bowen // *Curr. Drug Metab.* – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 79–83.

220. Stringer, A. M. Gastrointestinal microflora and mucins may play a critical role in the development of 5-Fluorouracil-induced gastrointestinal mucositis / A. M. Stringer, R. J. Gibson, R. M. Logan // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* – 2009. – Vol. 234, № 4. – P. 430–441.

221. Świecka, M. Imaging methods in primary Sjögren's syndrome as potential tools of disease diagnostics and monitoring / M.Świecka, M.Maślińska, Ł.Paluch, J.Zakrzewski // *Reumatologia*. – 2019. – Vol. 57 (6). – P. 336-342.
222. Tabbara, K.F. Sjögren syndrome / K.F.Tabbara, C.L.Vera-Cristo // *Curr Opin Ophthalmol*. – 2000. – Vol. 11 (6). – P. 449-54.
223. Tarpley, T. M. Minor salivary gland involvement in Sjogren's syndrome / T. M. Tarpley, G. L. Anderson, C. L. White // *Oral Surg*. – 1974. –Vol. 37. – P. 64–74.
224. Takeda, Y. Histopathological studies of the labial salivary glands in patients with Sjogren's syndrome. Part 2. Electron microscopic study / Y. Takeda // *Bull. Tokyo Med. Dent Univ*. – 1980.
225. Tanaka, T. A new era for the treatment of inflammatory autoimmune diseases by interleukin-6 blockade strategy / T. Tanaka // *Seminars in immunology*. – 2014. – Vol. 26, № 1. – P. 1044–5323.
226. TaIal, H. N. Sjogren's syndrome / H. N. TaIal, H. M. Moutsopoulos, S. S. Kassan // *Clinical and Immunological aspects*. – Berlin; Heidelberg: Springer-verlag, 1987.
227. Tan, E. M. Autoimmunity and apoptosis / E. M. Tan // *J. Exp Med*. – 1994. – Vol. 179. – P. 1083–1086.
228. Thomson, W. M. Measuring change in dry mouth symptoms over time using the Xerostomia Inventory / W. M. Thomson // *Gerodontology*. – 2007. – Vol. 24 (1). – P. 30–35.
229. Uhlig, T. Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease in 636 patients with rheumatok arthritis / T. Uhlig, T. K. Kvien, J. L. Jensen, T. Axell. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 1999. – Vol. 58, № 7. –P. 415–422.
230. Villa, A. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation / A. Villa, C.L. Connell, S. Abati // *Ther Clin Risk Manag*. – 2014. – Vol. 11. – P. 45-51.
231. Vitali, C. Classification criteria for Sjögren’s syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group / C.Vitali, S Bombardieri., R.Jonsson // *Ann. Rheum. Dis*. – 2002. – Vol. 61. – P. 554–558.

232. Vivino F.B. Change in final diagnosis on second evaluation of labial minor salivary gland biopsies / F.B. Vivino, I.Gala, G.A.Hermann // *J Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29 (5). – P. 938-44.
233. Vivino, F.B. Sjogren's syndrome: Clinical aspects / F.B.Vivino // *Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 182. – P. 48-54.
234. Vivino, F.B. Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment / Vivino F.B., Bunya V.Y., Massaro-Giordano G. // *Clin Immunol.* – 2019. – Vol. 203. – P. 81-121.
235. Xin, W. Sicca symptoms, oral health conditions, salivary flow and oral candida in sjögren's syndrome patients / Xin W., Leung K.C.M., Lo E.C.M., Mok M.Y. // *Int J Environ Res Public Health.* – 2020. – Vol. 17 (10). – P. 3625.
236. Xie, Y. Characteristics of the oral microbiota in patients with primary Sjögren's syndrome / Y.Xie, Y.Fan, M.Su, Y.Wang // *Clin Rheumatol.* – 2024. – Vol. 43 (6). – P. 1939-1947.
237. Wicheta, S. Minor Salivary Gland Biopsy-An Important Contributor to the Diagnosis of Sjögren Syndrome / S.Wicheta, T.Van der Groen, W.C.Faquin // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2017. – Vol. 75 (12). – P.2573-2578.
238. Zintzaras, E. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis / E. Zintzaras, M. Voulgarelis, H. M. Moutsopoulos // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165 (20) – P. 2337–2344.
239. Zhang, H. Dynamics of gut microbiota in autoimmune lupus / H. Zhang // *Applied and environmental microbiology.* – 2014. – Vol. 80, № 24. – P. 7551–7560.
240. Zhang, Z. A scientometric and comparative study of Sjogren's syndrome research by rheumatologists and stomatologists / Z. Zhang, H. Zhu, Z. Ren // *J Dent Sci.* – 2024. – Vol. 19 (3). – P.1499-1505.

**Приложение А (справочное).
Квалификационные критерии болезни Шёгрена**

Таблица А.1 – Отечественные критерии БШ/СШ 2001 г.

<i>Критерий</i>	<i>Описание</i>
Паренхиматозный сиалоаденит	1. Стимулированная сиалометрия < 2,5 мл за 5 мин. 2. Обнаружение полостей > 1 мм по данным сиалографии 3. Очагово-диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация в биоптатах МСЖ (≥ 2 фокусов в 4 мм ²)
Сухой кератоконъюнктивит	1. Снижение слезовыделения по стимулированному тесту Ширмера менее 10 мм за 5 мин. 2. Окрашивание эпителия роговицы / конъюнктивы флюоресцеином 3. Снижение времени разрыва прекорнеальной слезной пленки < 10 сек
Лабораторные признаки АЗ	1. АНФ+ 2. АНФ+РФ 3. антиRo/SS-A и/или антиLa/SS-B
<i>Примечание</i> – Фокус – скопление не менее 50 лимфоидных клеток, инфильтрирующих протоки в 4 мм ² поверхности слюнной железы; АЗ – аутоиммунное заболевание; АНФ – антинуклеарный фактор; РФ – ревматоидный фактор; диагноз определенной БШ может быть поставлен при наличии одного из первых двух критериев (1, 2) и не менее одного признака из 3 критерия при исключении СКВ, ССД, РА и аутоиммунных гепатобилиарных заболеваний, диагноз СШ может быть поставлен при наличии четко верифицированного аутоиммунного заболевания и одного из первых двух критериев	

Таблица А.2 – Классификационные критерии БШ ACR/EULAR 2016

<i>Критерий</i>	<i>Баллы</i>
Очаговый лимфоцитарный сиалоаденит (≥ 1 фокуса в 4 мм ²) по данным биопсии малой слюнной железы	3
антиRo/SS-A-позитивность	3
≥ 5 баллов по шкале окраски глазного эпителия флюоресцеином и лиссаминовым зеленым	1
Тест Ширмера ≤ 5 мм за 5 мин.	1
Нестимулированная сиалометрия $\leq 0,1$ мл/мин.	1
<i>Примечание</i> – Данным классификационным критериям подлежат только пациенты, положительно ответившие на вопросы из специфического опросника, посвященного симптомам сухости рта и глаз, и не имеющие критериев исключения (облучение головы и шеи в анамнезе, активная инфекция гепатита С, ВИЧ, саркоидоз, амилоидоз, реакция «трансплантат против хозяина», IgG4-связанное заболевание); диагноз БШ может быть установлен при наборе 4 баллов	

Приложение Б (обязательное). Универсальная система диагностики пациентов с болезнью и синдромом Шёгрена

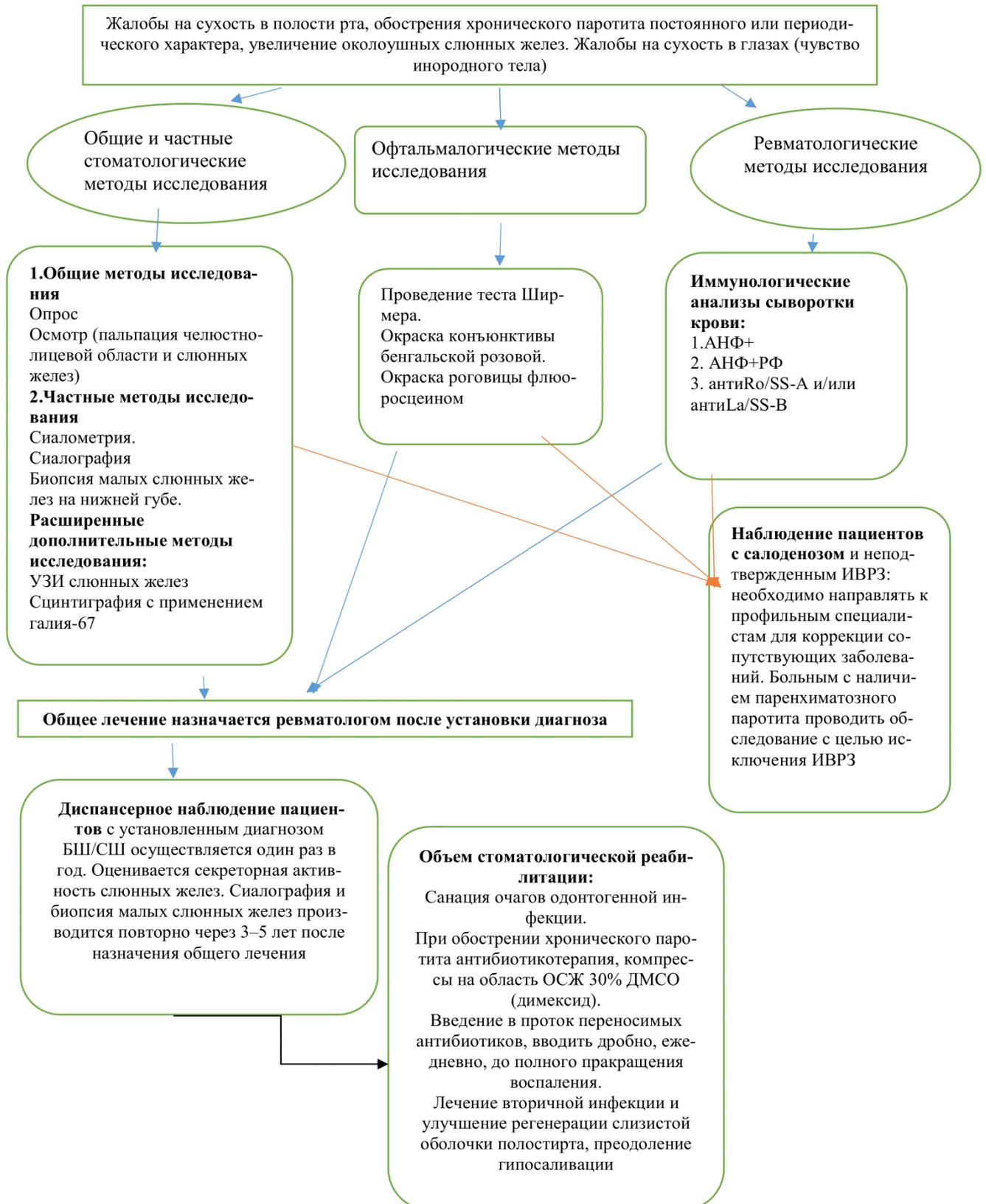


Рисунок Б.1 - Клинико-диагностический алгоритм ведения пациентов с болезнью и синдромом Шёгрена

Приложение В (обязательное)

Таблица В. 1 - Клинико-бактериологическая классификация дисбактериоза рта у пациентов с БШ и СШ

Степень тяжести микробиоценоза	Характеристика состояния микробных популяций
<p style="text-align: center;">Дисбактериоз I степени</p> <p>Субкомпенсаторная форма Клинические проявления во рту:</p> <p>Ксеростомия 1-2 степени Пародонтит средняя степень тяжести Паренхиматозный паротит начальная стадия</p>	<p>Снижение титра нормальной флоры рта (оральных стрептококков и лактобактерий); Наличие 1-2 видов условно-патогенных микроорганизмов в количестве не превышающем 10^2-10^3 КОЕ/см³; Отсутствие бактерий семейства Enterobacteriaceae; Отсутствие грибов рода Candida; Анаэробы (парадонтотопатогенные виды); Вирусы –ПЦР Наличие микроорганизмов в паротидной слюне</p>
<p style="text-align: center;">Дисбактериоз II степени</p> <p>Субкомпенсаторная форма Клинические проявления во рту:</p> <p>Ксеростомия 2 степени Пародонтит начальная-средняя степень тяжести Паренхиматозный паротит выраженная стадия</p>	<p>Снижение титра или отсутствие лактобактерий; Снижение или повышение титра оральных стрептококков ; Наличие 2-3 видов условно-патогенных микроорганизмов в количестве не превышающем 10^3-10^4 КОЕ/см³; Наличие Streptococcus fecalis в титре $>10^2$ Наличие Staphylococcus aureus в титре $>10^{1-2}$ Наличие грибов рода Candida в титре $>10^{1-2}$ Наличие 1 вида бактерий семейства Enterobacteriaceae в количестве не превышающем 10^1 - 10^2 КОЕ/см³; Анаэробы (парадонтотопатогенные виды) Вирусы –ПЦР Наличие микроорганизмов в паротидной слюне</p>
<p style="text-align: center;">Дисбактериоз III степени</p> <p>Декомпенсаторная форма Клинические проявления во рту:</p> <p>Ксеростомия 3 степени Пародонтит тяжелой степени. Паренхиматозный паротит поздняя стадия</p>	<p>Отсутствие лактобактерий Повышение титра оральных стрептококков $>10^7$ Наличие 4-6 видов условно-патогенных микроорганизмов в количестве превышающем 10^4 КОЕ/см³; Наличие Streptococcus fecalis в титре 10^{4-5} Наличие Staphylococcus aureus в титре $>10^{4-5}$ Наличие грибов рода Candida в титре $>10^{5-6}$ Наличие 2-3 вида бактерий семейства Enterobacteriaceae в количестве не превышающем 10^3 КОЕ/см³; Анаэробы (парадонтотопатогенные виды) Вирусы –ПЦР Наличие микроорганизмов в паротидной слюне</p>